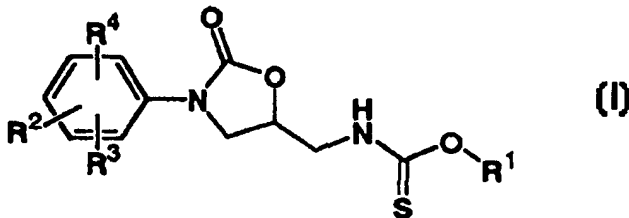


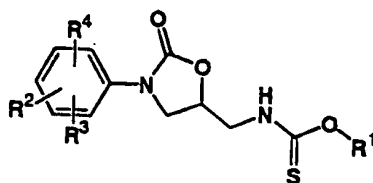


PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 C07D 263/22, 413/12, 417/10, A61K 31/421, 31/435, 31/445, 31/496, 31/541, 31/55, 31/44</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/27830</p> <p>(43) 国際公開日 2000年5月18日(18.05.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06260</p> <p>(22) 国際出願日 1999年11月10日(10.11.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/320137 1998年11月11日(11.11.98) JP 特願平11/273230 1999年9月27日(27.09.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 北陸製薬株式会社 (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.)(JP/JP) 〒911-0813福井県勝山市猪野口37号1番地1 Fukui, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 加戸典幸(KADO, Noriyuki)(JP/JP) 徳山竜光(TOKUYAMA, Ryukou)(JP/JP) 坪内勝俊(TSUBOUCHI, Masatoshi)(JP/JP) 富田弥生(TOMITA, Yayoi)(JP/JP) 〒911-0813福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製薬株式会社内 Fukui, (JP)</p> <p>(74) 代理人 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: THIOCARBAMIC ACID DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 チオカルバミド酸誘導体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Thiocarbamic acid derivatives of general formula (I) or salts thereof, useful as antimicrobial agents wherein R¹ is optionally substituted alkyl or optionally substituted cycloalkyl; and R², R³ and R⁴ are each independently hydrogen, halogeno, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted amino, optionally substituted alkanoyl, optionally substituted cycloalkyloxy containing a heteroatom as the ring-constituting atom, or an optionally substituted saturated heterocyclic group, or alternatively any two of R², R³ and R⁴ together with the benzene ring may form an optionally substituted fused hydrocarbon ring.</p>		

次の一般式



(式中、 R^1 は置換基を有してもよいアルキル基又は置換基を有してもよいシクロアルキル基を表し、 R^2 , R^3 及び R^4 は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアルカノイル基、環構成原子としてヘテロ原子を含み置換基を有してもよいシクロアルキルオキシ基又は置換基を有してもよい飽和複素環基を表すか、あるいは R^2 , R^3 及び R^4 の任意の二つが一緒になって、ベンゼン環と共に置換基を有してもよい炭化水素縮合環を形成してもよい。) で示される抗菌剤として有用なチオカルバミド酸誘導体又はその塩。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CC	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明 細 書

チオカルバミド酸誘導体

技術分野

本発明は、医薬として、特に抗菌剤として有用な新規なチオカルバミド酸誘導体又はその塩に関するものである。

背景技術

本発明に類似する 3-アリール-2-オキソオキサゾリジン骨格を有する化合物としては、特開昭 60-8277 号公報やジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 39 巻, 673 頁 (1996 年) 等に、N-[(3-アリール-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]アセトアミド誘導体が、又、カレント・ファーマシューチカル・デザイン (Current Pharmaceutical Design), 2 巻, 175 頁 (1996 年) や Journal of Medicinal Chemistry, 32 巻, 1673 頁 (1989 年) 等に、3-アリール-5-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン誘導体や 3-アリール-5-ハロゲンメチル-2-オキソオキサゾリジン誘導体等が開示され、又、特開平 9-316073 号公報等には、N-(3-ヘテロアリール-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチルチオアセトアミド誘導体や N-(3-ヘテロアリール-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル-N'-メチルチオ尿素誘導体等が開示され、いずれもグラム陽性菌に対して抗菌活性を有する旨記載されている。しかしながら、これらの化合物の抗菌活性は未だ十分とは言えず、より優れた抗菌剤の開発が課題とされている。

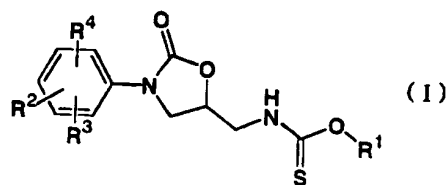
感染症の治療剤として、抗生物質や合成抗菌剤等の作用メカニズムの異なる多種の抗菌剤が臨床に供されている。しかし、これらの抗菌剤の使用においてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA ; Methicillin-resistant Staphylococcus

aureus)等の細菌に代表される多剤耐性菌の出現が世界的な問題となっている。一方、基礎疾患を有しすでに化学療法を受けている患者、臓器移植に伴い免疫抑制剤を投与されている患者、又はエイズ患者等のいわゆる易感染者においては、日和見感染症の増加が指摘されており、有効な抗菌剤に乏しい非定型抗酸菌症の化学療法が特に問題となってきた。更に、非定型抗酸菌の中でも、Mycobacterium avium complex (Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare) を起因菌とする感染症の化学療法が深刻な問題となってきた。本発明の課題は、標準菌のみならず多剤耐性菌を含めた臨床分離株や非定型抗酸菌に対しても優れた抗菌活性を有する化合物を提供することを目的としている。

発明の開示

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、下記一般式で示される新規なチオカルバミド酸誘導体又はその塩が、標準菌のみならず多剤耐性菌を含めた臨床分離株や非定型抗酸菌に対しても優れた抗菌活性を有することを見出し、本発明を完成させた。

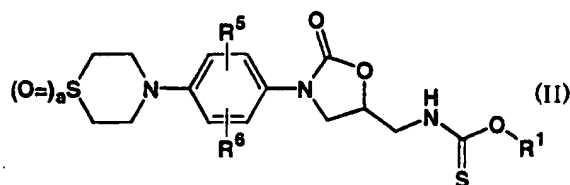
即ち、本発明は次の一般式 (I)



(式中、R¹は置換基を有してもよいアルキル基又は置換基を有してもよいシクロアルキル基を表し、R², R³ 及び R⁴ は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアルカノイル基、環構成原子としてヘテロ原子を含み置換基を有してもよいシクロアルキルオキシ基又は置換基を有してもよい飽和複素環基を表すか、あるいは R², R³ 及び R⁴ の任意の二つが一緒になって、ベンゼン環と共に置換基を有してもよい炭化水素縮合環を形成してもよい。)

で示される新規なチオカルバミド酸誘導体又はその塩に関するものである。

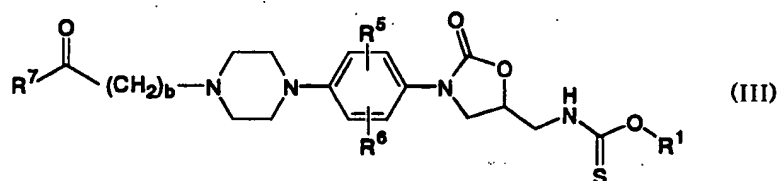
本発明の第二の態様によれば、次の一般式 (II)



(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立して水素原子又はハロゲン原子を表し、 a は 0 ～ 2 の整数を表し、 R^1 は前述と同意義を表す。)

で示される新規なチオカルバミド酸誘導体又はその塩が提供される。

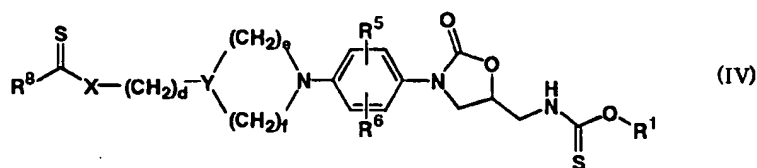
本発明の第三の態様によれば、次の一般式 (III)



(式中、 R^7 は置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアミノ基又は置換基を有してもよいアルコキシ基を表し、 b は 1 ～ 4 の整数を表し、 R^1 , R^5 及び R^6 は前述と同意義を表す。)

で示される新規なチオカルバミド酸誘導体又はその塩が提供される。

本発明の第四の態様によれば、次の一般式 (IV)



(式中、 R^8 は置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアルキルチオ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい飽和複素環基、置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を表し、 Y は CH 又は窒素原子を表し、 X は NH 又は単結合を表し、 d は 0 ～ 3 の整数を表し、 e 及び f は、各々独立して 1 ～ 3 の整数を表し、 R^1 , R^5 及び R^6 は前述と同

意義を表す。)

で示される新規なチオカルバミド酸誘導体又はその塩が提供される。

さらに、本発明の別の観点からは、本発明により、上記のチオカルバミド酸誘導体又はその塩を有効成分として含む医薬が提供される。本発明により提供される医薬は、例えば、抗菌剤として好適に用いることができる。

さらに別の観点からは、上記医薬の製造のための上記のチオカルバミド酸誘導体又はその塩の使用；並びに、感染症の予防及び／又は治療方法であって、上記のチオカルバミド酸誘導体又はその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の前記一般式 (I) ~ (IV) で示される新規なチオカルバミド酸誘導体について、具体的に説明する。前記一般式 (II) ~ (IV) で示される化合物は、前記一般式 (I) において、 R^2 , R^3 又は R^4 の任意の二つが各々独立して、水素原子又はハロゲン原子であることを特徴としている。もっとも、本発明の範囲は前記一般式 (II) ~ (IV) で示される化合物に限定されることはなく、 R^2 ~ R^4 の任意の二つが、水素原子又はハロゲン原子以外である前記一般式 (I) で定義された置換基を有する化合物も、いずれも本発明の範囲に包含されることは言うまでもない。

本発明の前記一般式 (I) ~ (IV) において、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 及び R^8 で示されるアルキル基としては、炭素数 1 ~ 6 個の直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせからなるアルキル基、好ましくは直鎖状又は分枝鎖状アルキル基、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基等を挙げることができる。 R^1 及び R^8 で示されるシクロアルキル基としては、炭素数 3 ~ 6 個のシクロアルキル基、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を

挙げることでき、又、 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及び R^6 で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができ、 R^2 , R^3 , R^4 , R^7 及び R^8 で示されるアルコキシ基としては、炭素数 1～6 個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を含有するアルコキシ基、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基等を挙げることができる。

本発明の前記一般式 (I) 及び (IV) において、 R^2 , R^3 及び R^4 で示されるアルカノイル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基等を挙げることができ、 R^2 , R^3 及び R^4 で示される環構成原子としてヘテロ原子を含むシクロアルキルオキシ基としては、例えば、アジリジニルオキシ基、アゼチジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イルオキシ基、オキセタニルオキシ基、テトラヒドロフラニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、チエタニルオキシ基、テトラヒドロチオフェニルオキシ基、テトラヒドロチオピラニルオキシ基、オキサゾリジニルオキシ基、チアゾリジニルオキシ基、ピペラジニルオキシ基、モルホリニルオキシ基、チオモルホリニルオキシ基、1-オキシドチオモルホリニルオキシ基、1,1-ジオキシドチオモルホリニルオキシ基、ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イルオキシ基、3-アザビシクロ[3.3.0]オクタニルオキシ基、3,7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクタニルオキシ基等を挙げることができ、 R^2 , R^3 , R^4 及び R^8 で示される飽和複素環基としては、例えば、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、チエタニル基、テトラヒドロチオフェニル基、テトラヒドロチオピラニル基、チオモルホリニル基、1-オキシドチオモルホリニル基、1,1-ジオキシドチオモルホリニル基、ヘキサヒドロ

—1H—アゼピン—1—イル基、ヘキサヒドロ—1H—1, 4—ジアゼピン—1—イル基、3—アザビシクロ[3. 3. 0]オクタニル基、3, 7—ジアザビシクロ[3. 3. 0]オクタニル基等を挙げることができる。

又、本発明の前記一般式 (I) において、 R^2 , R^3 及び R^4 の任意の二つが一緒になってベンゼン環と共に炭化水素縮合環を形成する場合の縮合環基としては、例えば、インダン—5—イル基、1—インダノン—5—イル基、インデン—5—イル基、インデン—6—イル基、1—インダノン—6—イル基、2—インダノン—5—イル基、1, 3—インダンジオン—5—イル基、ナフタレン—2—イル基、1 (2H)—ナフタレノン—6—イル基、1 (2H)—ナフタレノン—7—イル基、1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—6—イル基、1, 2, 3, 4—テトラヒドロ—1—ナフタレノン—6—イル基、1, 2, 3, 4—テトラヒドロ—1—ナフタレノン—7—イル基、1, 2, 3, 4—テトラヒドロ—2—ナフタレノン—6—イル基、1, 2, 3, 4—テトラヒドロ—2—ナフタレノン—7—イル基、1, 2—ナフトキノン—6—イル基、1, 2—ナフトキノン—7—イル基、1, 4—ナフトキノン—6—イル基、フルオレン—2—イル基、フルオレン—3—イル基、フルオレノン—2—イル基、フルオレノン—3—イル基、アントラセン—1—イル基、アントラセン—2—イル基等を挙げることができる。

本発明の前記一般式 (IV) において、 R^8 で示されるアルケニル基としては、炭素数 2～4 個の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基、例えば、ビニル基、プロベニル基、2—メチルプロベニル基、ブテニル基、ブタジエニル基等を挙げることができ、アルキニル基としては、炭素数 2～4 個のアルキニル基、例えば、エチニル基、プロビニル基、ブチニル基等を挙げることができ、 R^8 で示されるアルキルチオ基としては、炭素数 1～6 個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を含有するアルキルチオ基、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基等を挙げることができ、又、 R^8 で示されるアリール基とし

ては、環構成原子としてヘテロ原子を含んでいてもよい2環以上の環も包含する芳香環基を表し、例えば、フェニル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピラジン-2-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、ピリミジン-5-イル基、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピロール-2-イル基、ピロール-3-イル基、ピラゾール-1-イル基、ピラゾール-3-イル基、ピラゾール-4-イル基、イミダゾール-1-イル基、イミダゾール-2-イル基、イミダゾール-4-イル基、1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル基、1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル基、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル基、1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル基、テトラゾール-1-イル基、テトラゾール-5-イル基、オキサゾール-2-イル基、オキサゾール-4-イル基、オキサゾール-5-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基、ナフタレン-1-イル基、ナフタレン-2-イル基、ベンゾフラン-2-イル基、ベンゾフラン-3-イル基、ベンゾフラン-4-イル基、ベンゾフラン-5-イル基、ベンゾフラン-6-イル基、ベンゾフラン-7-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-4-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-6-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-7-イル基、インドール-1-イル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、インドール-4-イル基、インドール-5-イル基、インドール-6-イル基、インドール-7-イル基、ベンゾイミダゾール-1-イル基、ベンゾイミダゾール-2-イル基、ベンゾイミダゾール-4-イル基、ベンゾイミダゾール-5-イル基、ベンゾトリアゾール-1-イル基、ベンゾトリアゾール-4-イル基、ベンゾトリアゾール-5-イル基、ベンゾオキサゾール-2-イル基、ベンゾオキサゾール-4-イル基、ベンゾオキサゾール-5-イル基、ベンゾオキサゾール-6-イル基、ベンゾオキ

サゾール-7-イル基, ベンゾチアゾール-2-イル基, ベンゾチアゾール-4-イル基, ベンゾチアゾール-5-イル基, ベンゾチアゾール-6-イル基, ベンゾチアゾール-7-イル基等を挙げることができ、 R^8 で示されるアラルキル基としては、上記アリール基が任意の位置で置換した炭素数1~4個のアルキル基を表し、例えば、ベンジル基, フェネチル基, フェニルプロピル基, フェニルブチル基, トリフェニルメチル基, (ピリジン-2-イル)メチル基, (ピラジン-2-イル)メチル基, (ヒミジン-2-イル)メチル基, (フラン-2-イル)メチル基, (チオフェン-2-イル)メチル基, (ピロール-1-イル)メチル基, (ピラゾール-1-イル)メチル基, (イミダゾール-1-イル)メチル基, (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル基, (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル基, (テトラゾール-5-イル)メチル基, (オキサゾール-2-イル)メチル基, (チアゾール-2-イル)メチル基, (ナフタレン-1-イル)メチル基, (ベンゾフラン-2-イル)メチル基, (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル基, (インドール-1-イル)メチル基, (ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル基, (ベンゾトリアゾール-1-イル)メチル基, (ベンゾオキサゾール-2-イル)メチル基, (ベンゾチアゾール-2-イル)メチル基等を挙げることができる。

尚、本明細書において、「環構成原子としてヘテロ原子を含むシクロアルキルオキシ基」、「飽和複素環基」、「ベンゼン環と共に炭化水素縮合環を形成する場合」、「アリール基」及び「アラルキル基」の置換/結合部位は、上記に一部例示したように、特に置換/結合部位を限定しない限り、環構成成分中、置換/結合可能な元素であればいかなる位置でもよい。

本明細書において、ある官能基について「置換基を有してもよい」という場合には、その置換基の個数及び種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。このような置換基としては、例えば、アルキル基, シクロアルキル基, 水酸基, メルカプト基, アルコキシ基, アルキルチオ基, ハロゲン原子, アミノ基, アルキルアミノ基, ジアルキルアミ

ノ基, シアノ基, シアノアルキル基, ニトロ基, ホルミル基, アルコキシカルボニル基, アルコキシアルキル基, アルコキシカルボニルアルキル基, カルボキシアルキル基, ヒドロキシアルカノイル基, アルコキシアルコキシ基, アルコキシアルカノイル基, ベンジルオキシカルボニル基, ベンジルオキシアルカノイル基, アルキルアミノアルコキシ基, ジアルキルアミノアルコキシ基, アルキルアミノアルキル基, ジアルキルアミノアルキル基, ハロゲンアルキル基, オキソ基, ヒドロキシイミノ基, アルコキシイミノ基, アリールオキシイミノ基, カルボキシル基, アルカノイル基, アルカノイルアルキル基, カルバモイル基, アリール基, アラルキル基, フタルイミド基, フタルイミドアルキル基, アルキルスルホニルアミノ基, アルキルカルボニルアミノ基, アルキルチオカルボニル基, アルケニルチオカルボニル基, アルコキシチオカルボニル基, アルコキシチオカルボニルアルキル基, チオカルバモイル基, N-アルキルチオカルバモイル基, N, N-ジアルキルチオカルバモイル基, アゼチジニルチオカルボニル基, ピロリジニルチオカルボニル基, ビベラジニルチオカルボニル基, モルホリニルチオカルボニル基, チオモルホリニルチオカルボニル基, アルキルチオチオカルボニル基, アリールチオカルボニル基, アラルキルチオカルボニル基, アルキルチオカルボニルアミノ基, アルキルチオカルボニルアミノアルキル基, アルコキシチオカルボニルアミノ基, アルコキシチオカルボニルアミノアルキル基, N-アルキルチオカルバモイルアミノ基, N, N-ジアルキルチオカルバモイルアミノ基, アルキルチオチオカルボニルアミノ基, アルキルチオチオカルボニルアミノアルキル基, アリールチオカルボニルアミノ基, アラルキルチオカルボニルアミノ基, チオカルバモイルアルキル基, N-アルキルチオカルバモイルアルキル基, N, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基, アルカノイルアミノアルキル基, アルコキシチオカルボニルアミノアルキル基, アルキルスルホニルアミノアルキル基, アルカノイルアルキルチオカルボニル基, アルキルチオカルボニルアルキルチオカルボニル基, チオカルバモイルアミノアルキル基, N-アルキルチオカルバモイルアミノアルキル基, N, N-ジアルキルチオカルバモイルアミノアルキル基, ア

ルカノイルアルキルアミノチオカルボニル基, アルキルチオカルボニルアルキルアミノチオカルボニル基, アルキルチオカルボニルアルキル基, アルキルチオチオカルボニルアルキル基, アルコキシチオカルボニルアルキル基, チオカルバモイルアミノ基, シクロアルキルチオカルボニル基, シクロアルキルチオカルボニルアミノ基, アルキニルチオカルボニル基, アルキニルチオカルボニルアミノ基, チオカルバモイルアルキルアミノチオカルボニル基, N-アルキルチオカルバモイルアルキルアミノチオカルボニル基, N, N-ジアルキルチオカルバモイルアルキルアミノチオカルボニル基等を挙げることができる。

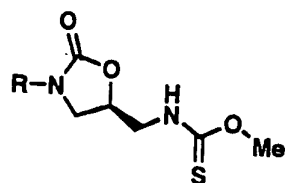
本発明のチオカルバミド酸誘導体は、オキサゾリジン環内に1個の不斉炭素有しており、置換基の種類に応じて更に1個以上の不斉炭素有する場合がある。本発明化合物に存在する不斉炭素は、それぞれ独立に(R)又は(S)配置を取ることができ、1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学異性体やジアステロ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

本発明のチオカルバミド酸誘導体は、所望により塩、好ましくは薬理学的に許容しうる塩に変換することができ、又、生成した塩から遊離形態の化合物に変換することもできる。本発明の化合物の塩としては、薬理学的に許容しうる塩が好ましく、酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩もしくはリン酸塩等の鉱酸塩、又は、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、吉草酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マンデル酸塩、10-カンファースルホン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、ニコチン酸塩、グルコン酸塩、5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸塩もしくは2-ヒドロキシグルタル酸塩等の有機酸塩等を用いることができる。又、アルカリ付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩もしくはアンモニウム塩等の無機アルカリ塩、又は、エタノールアミン

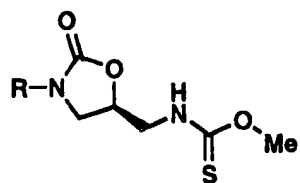
塩、N，N－ジアルキルエタノールアミン塩，トリエタノールアミン塩，ピペリジン塩，ピペラジン塩，モルホリン塩もしくはチオモルホリン塩等の有機塩基の塩等を用いることができる。

本発明のチオカルバミド酸誘導体又はその塩は、製造条件により任意の結晶形として存在することができ、又、任意の水和物又は溶媒和物として存在することもできるが、これらの結晶形、水和物及び溶媒和物並びにそれらの混合物も本発明の範囲に包含される。

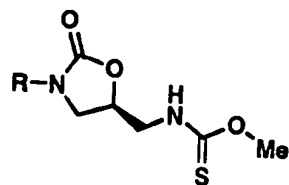
本発明の好ましい化合物としては以下の様な化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。尚、表中の略語は次の意味を表す。Me：メチル基，Et：エチル基，n-Pr：n-プロピル基，i-Pr：イソプロピル基，n-Bu：n-ブチル基，i-Bu：イソブチル基，tert-Bu：tert-ブチル基，n-Pent：n-ペンチル基，n-Hex：n-ヘキシル基，Ph：フェニル基，Bn：ベンジル基，Ms：メシル基，Boc：tert-ブトキシカルボニル基。



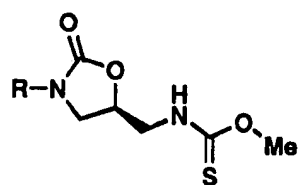
No.	R	No.	R
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	



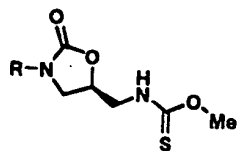
No.	R	No.	R
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	



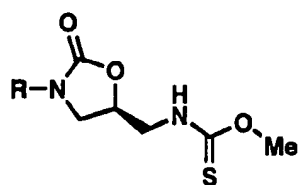
No.	R	No.	R
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	



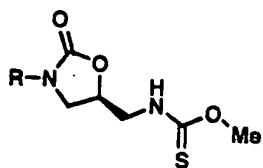
No.	R	No.	R
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	



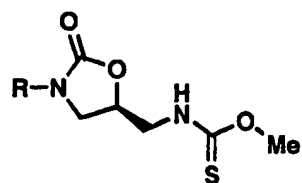
No.	R	No.	R
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	



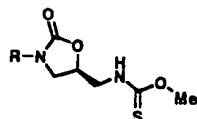
No.	R	No.	R
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	



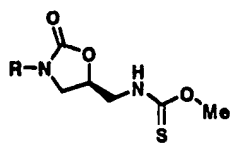
No.	R	No.	R
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	



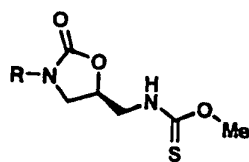
No.	R	No.	R
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	



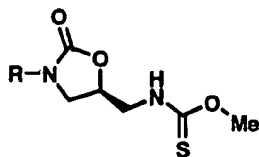
No.	R	No.	R
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	



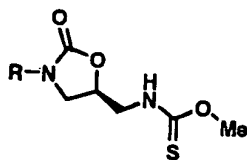
No.	R	No.	R
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	



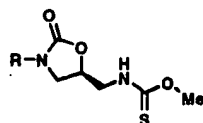
No.	R	No.	R
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	



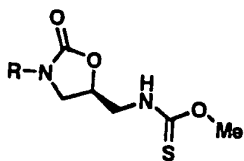
No.	R	No.	R
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	



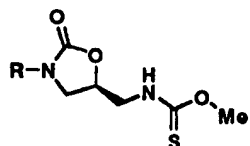
No.	R	No.	R
325		326	
327		328	
329		330	
331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	
341		342	
343		344	
345		346	
347		348	
349		350	
351		352	



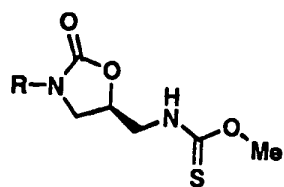
No.	R	No.	R
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	
361		362	
363		364	
365		366	
367		368	
369		370	
371		372	
373		374	
375		376	
377		378	
379		380	
381		382	



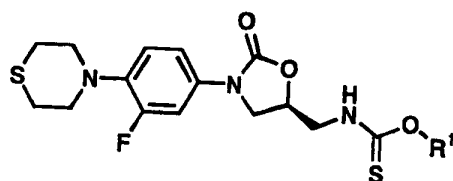
No.	R	No.	R
383		384	
385		386	
387		388	
389		390	
391		392	
393		394	
395		396	
397		398	
399		400	
401		402	
403		404	
405		406	
407		408	
409		410	
411		412	



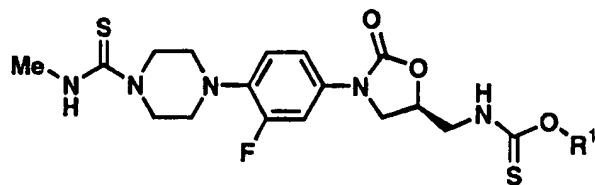
No.	R	No.	R
413		414	
415		416	
417		418	
419		420	
421		422	
423		424	
425		426	
427		428	
429		430	
431		432	
433		434	
435		436	
437		438	
439		440	



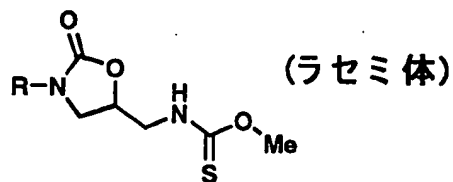
No.	R	No.	R
441		442	
443		444	
445		446	
447		448	
449		450	
451		452	
453		454	



No.	R'	No.	R'
455	Et	456	n-Pr
457	i-Pr	458	n-Bu
459	i-Bu	460	tert-Bu
461	n-Pent	462	n-Hex
463		464	
465		466	



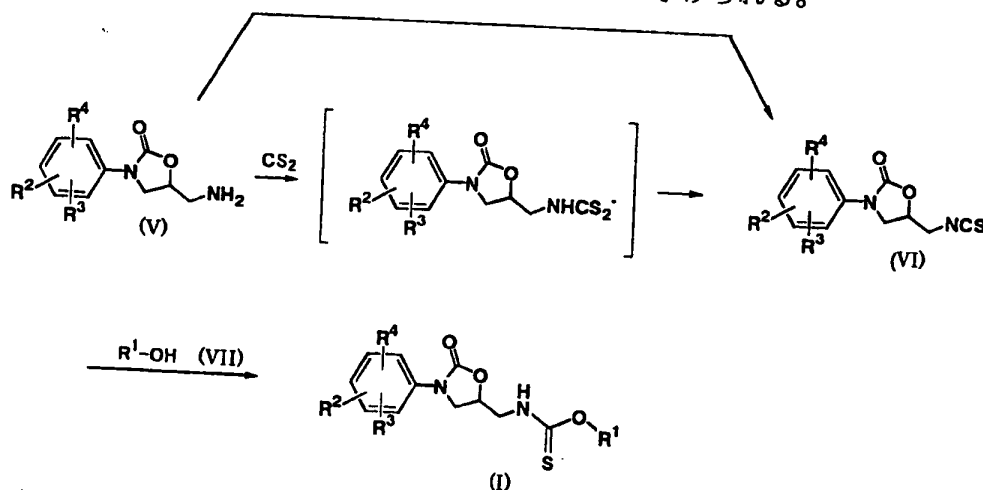
No.	R ¹	No.	R ¹
467	Et	468	n-Pr



No.	R	No.	R
469		470	

前記一般式 (I) ~ (IV) で示される本発明のチオカルバミド酸誘導体は、例えば、以下に記載する方法により製造することができるが、当該化合物の製造方法はこれらの方法に限定されるわけではない。尚、下記の製造方法では、前記一般式 (I) で示される化合物について具体的に説明するが、これらの製造方法中に前記一般式 (II) ~ (IV) で示される化合物が包含されていることは自明である。更に、本明細書の実施例には、本発明のチオカルバミド酸誘導体の代表的化合物についての、具体的かつ詳細な製造方法が説明されている。従って、下記の一般的説明及び実施例の具体的説明を参照しつつ、原料化合物、反応試薬及び反応条件などを適宜選択し、必要に応じてこれらの方法に適切な修飾ないしは改変を加えることによって、当業者は、前記一般式 (I) に包含される本発明の化合物をいずれも容易に製造可能である。

即ち、本発明化合物の第一の製造方法として、一般式 (V) で示される化合物を原料として、一般式 (VI) で示される新規な化合物を経由して、一般式 (I) で示されるチオカルバミド酸誘導体に導く方法が挙げられる。



(式中、 R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 は前述と同意義を表す。)

本方法において、一般式 (V) で示される化合物に、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二硫化炭素を反応させジチオカルバミド酸塩とした後、これにクロロ炭酸エチル，硫酸銅，硝酸鉄，硫酸鉄又は硫化亜鉛等を氷冷下から 200℃までの範囲で反応させることにより、一般式 (VI)

で示される化合物を製造することができる。又、その他の製造方法として、一般式 (V) で示される化合物に、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下、チオホスゲンを作用させることによる製造方法、及びオーガニック・シンセシス・コレクティブ・ボリューム (Organic Synthesis Collective Volume), 1 巻, 447 頁に開示されている方法で、直接化合物 (VI) に誘導する製造方法等も挙げられる。

次いで、一般式 (VI) で示される化合物と、一般式 (VII) で示される化合物とを、無溶媒又は溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で反応させることにより、一般式 (I) で示される化合物を製造することができる。

本反応において使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラメチレンスルホン、テトラメチレンスルホキシド、ヘキサメチルホスフォリクトリアミド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等の有機塩基系溶媒、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、又はこれらの混合溶媒が挙げられ、塩基としては、例えば、リチウム、ナトリウム、水素化ナトリウム、カリウム、tert-ブトキシカリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられ、反応は氷冷下から 200℃までの範囲で行われる。

本発明化合物の第二の製造方法として、一般式 (V) で示される化合物に、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下、適当なクロロチオ炭酸O-アルキルを氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応させて、一般式 (I) の化合物を得る製造方法も挙げられる。

本発明化合物の第三の製造方法として、一般式 (I) で示される化合物中、 R^2 ,

R^3 又は R^4 の置換基のうちいずれかが、環構成原子としてヘテロ原子を含むシクロアルキルオキシ基又は飽和複素環基であり、これらの基が保護された窒素原子をもつ場合、窒素原子の脱保護反応を行うことにより、対応する脱保護された一般式 (I) の化合物を製造することができる。

脱保護反応は、窒素原子の保護基の種類に応じて種々の方法により行うことができる。例えば、アルカノイル基、アリールカルボニル基等のようなアミド型保護基の場合には、酸又は塩基を用いた加水分解反応により脱保護し製造することができる。アミドの加水分解反応はそれ自体公知の方法で、酸性加水分解には塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いることができ、塩基性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いることができる。これらの酸又は塩基は水溶液として用いることもできるが、メタノール、エタノール、*n*-ブタノール、*sec*-ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒等の有機溶媒中や含水有機溶媒中で、室温から溶媒の加熱還流温度までの範囲で行うことができる。又、保護基が低級アルコキシカルボニル基のようなウレタン型保護基の場合には、無溶媒あるいは、酢酸、酢酸エチル、1, 4-ジオキサン、水、メタノール、エタノール又はこれらの混合溶媒中、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等の酸を、氷冷下から 200°C までの範囲で処理することにより脱保護し、製造することができる。

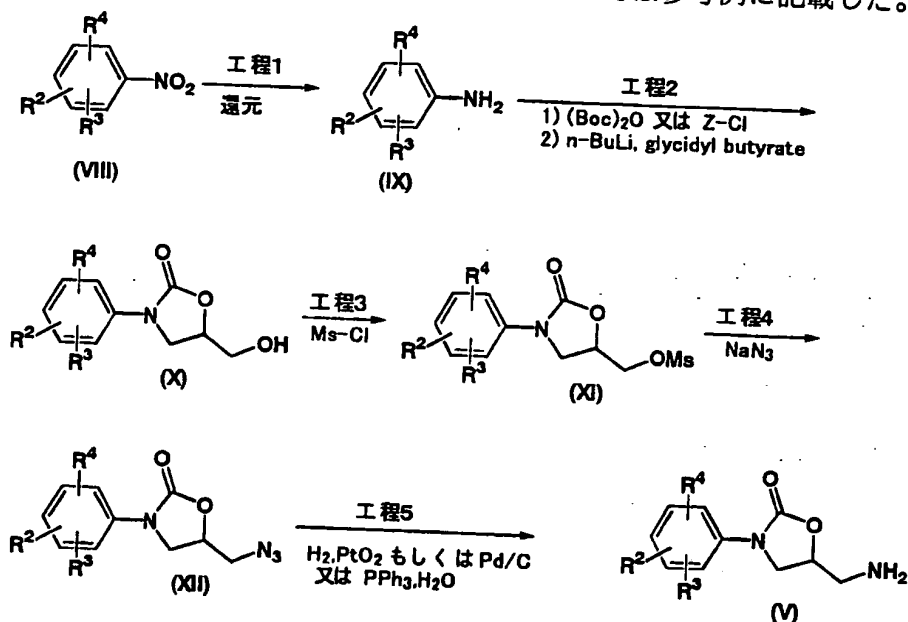
又、本発明化合物の第四の製造方法として、第三の製造様式により得られた、 R^2 、 R^3 又は R^4 の置換基のうちいずれかが、環構成原子としてヘテロ原子を含むシクロアルキルオキシ基又は飽和複素環基であり、これらの基が脱保護された窒素原子をもつ一般式 (I) の化合物に、適当なアルキル化反応、アシル化反応、ウレタン化反応、ウレア化反応、チオアシル化反応、チオウレア化反応、チオカルバメート化反応等を行うか、又は、適当なアシル化、ウレタン化等の反応を行った後、ローソン試薬等でカルボニル基をチオカルボニル基に変換することによって、それぞれ窒素原子が置換された対応する一般式 (I) の化合物を得ること

ができる。

窒素原子の置換基導入反応は、置換基の種類により種々の方法により行うことができる。例えば、アルキル化反応では、ハロゲン化アルキルやアルキルスルホネート等によるアルキル化反応、又はアクリル酸エステル等によるマイケル付加反応を、無溶媒又は溶媒中、塩基の存在下又は非存在下行うことにより、対応する一般式 (I) の化合物を得ることができる。又、ハロゲン化アシル等によるアシル化反応やウレタン化反応、シアン酸ナトリウム等によるウレア化反応、又はハロゲン化チオアシル等によるチオアシル化反応、アルキルイソチオシアネート等によるチオウレア化反応、クロロチオ炭酸O-アルキル等によるチオカルバメート化反応を、無溶媒又は溶媒中、塩基の存在下行い、必要に応じて、アシル基等で窒素原子が置換された化合物のカルボニル基のチオカルボニル基への変換反応を、無溶媒又は溶媒中、ローソン試薬を用いて行うことにより、それぞれ対応する一般式 (I) の化合物を得ることができる。

これらの反応に使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラメチレンスルホン、テトラメチレンスルホキシド、ヘキサメチルホスフォリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸等の有機酸系溶媒、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等の有機塩基系溶媒、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、又はこれらの混合溶媒が挙げられ、塩基としては、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、tert-ブトキシカリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられ、反応は氷冷下から200℃までの範囲で行われる。

本発明化合物の製造方法において、原料となる一般式 (V) で示される化合物の一部は、特開平 8-73455 号公報や Journal of Medicinal Chemistry, 39 巻, 673 頁及び 680 頁 (1996 年) 等に製造方法等が既に開示されている公知化合物である。尚、一部新規な化合物については、例えば、以下の方法で製造することができ、その製造方法の詳細については参考例に記載した。



(式中、Boc は tert-ブトキシカルボニル基を、Z はベンジルオキシカルボニル基を、n-Bu は n-ブチル基を、Ms はメシル基を、Ph はフェニル基を表し、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前述と同意義を表す。)

工程 1 においては、一般式 (VIII) の化合物を適当な還元方法、例えば、酢酸エチル、メタノール等の溶媒中、酸化白金、ラネーニッケル、パラジウム炭素等の触媒を用い、室温から 50℃ で、常圧から 50 気圧の水素圧の範囲で行う水素化還元法、鉄粉と塩酸、酢酸等を用いた還元法等でニトロ基を還元して、一般式 (IX) の化合物を得ることができる。

工程 2 においては、一般式 (IX) の化合物のアミノ基を適当なウレタン化反応、例えば、メタノール、テトラヒドロフラン等の適当な有機溶媒を用い、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で、二炭酸ジ-tert-ブチルでウレタン化するか、水又はアセトン、メタノール、テトラヒドロフラン等の有機溶媒あるいはこれら

の混合溶媒を用い、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で、ベンジルオキシカルボニルクロリドを用いてウレタン化した後、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の適当な非プロトン性有機溶媒中、 -78°C から室温までの範囲でn-ブチルリチウム等の塩基で処理し、次いでグリシジルブチレートを反応させることにより、一般式(X)の化合物を得ることができる。

工程3においては、一般式(X)の化合物とメタンスルホニルクロリドを用いて、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の適当な有機溶媒中、例えばトリエチルアミン等の塩基の存在下、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより、一般式(XI)の化合物を得ることができる。

工程4においては、一般式(XI)の化合物とアジ化ナトリウムを、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の適当な有機溶媒中、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより、一般式(XII)の化合物を得ることができる。

尚、一般式(XI)の化合物において R^2 , R^3 及び R^4 のうちいずれかが、保護された窒素原子を置換基中に持つ場合、工程4のアジド化反応を行った後、本発明化合物の第三の製造様式の方法に準じて脱保護反応を行い、必要に応じて、第四の製造様式の方法に準じて、適当なアルキル化反応、アシル化反応、ウレタン化反応、チオアシル化反応、チオウレア化反応、チオカルバメート化反応等を行うことにより、それぞれ対応する一般式(XII)の化合物を得ることができる。

又、一般式(XI)の化合物において R^2 , R^3 及び R^4 のうちいずれかが、チオモルホリニル基である場合、硫黄原子に適当な酸化反応を行うことによってS-オキシド又はS, S-ジオキシドに変換した後、工程4により対応する一般式(XII)で示される化合物を製造することもできる。

硫黄原子の酸化反応としては、目的物に応じて種々の方法により行うことができる。S-オキシド基への変換としては、例えば、クロム酸、過酸化水素、メタ

クロロ過安息香酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸カリウム等の酸化剤を用いて、水もしくはテトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中で、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより製造することができる。又、S，S－ジオキシド基への変換としては、例えば、クロム酸、過酸化水素、メタクロロ過安息香酸、四酸化オスミウム、四酸化ルテニウム等の酸化剤を用いて、水もしくはテトラヒドロフラン、メタノール、アセトン、ジクロロメタン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより製造することができる。

工程5においては、一般式 (XII) の化合物を適当な還元方法、例えば、メタノール等の溶媒中、酸化白金、パラジウム炭素等の触媒を用いて、室温から 50℃ で常圧から 50 気圧の水素圧の範囲で行う水素化還元法、又はテトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン及び水を用い、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で行う還元法等で、アジド基を還元して、一般式 (V) で示される化合物を得ることができる。

本発明の医薬は、前記一般式 (I) ～ (IV) で示されるチオカルバミド酸誘導体又はその塩を有効成分として含むことを特徴としている。本発明の医薬の有効成分としては、遊離形態の上記化合物及び薬理学的に許容しうる塩、並びにそれらの任意の結晶形、溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を用いることができ、2 種以上の物質を組み合わせ用いてもよい。本発明の医薬としては、上記物質自体をそのまま用いてもよいが、通常は、有効成分である上記物質と 1 種又は 2 種以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態として提供されることが望ましい。

医薬組成物の形態は特に限定されないが、例えば、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与剤、あるいは注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻剤、経皮粘膜吸収剤、吸入剤又は外皮用剤などの非経口投与剤として調整することが可能である。これらの製剤は、薬理学的、製剤学的

に許容しうる添加剤を加え、常法により製造することができる。即ち経口投与剤及び坐剤にあっては、賦形剤（乳糖，D－マンニトール，トウモロコシデンプン，結晶セルロース等），崩壊剤（カルボキシメチルセルロース，カルボキシメチルセルロースカルシウム等），結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，ポリビニルピロリドン等），滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム，タルク等），コーティング剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース，白糖，酸化チタン等），可塑剤（ポリエチレングリコール等），基剤（ポリエチレングリコール，ハードファット等）等の製剤用成分が、注射剤，点眼剤，点耳剤，点鼻剤にあっては水性あるいは用時溶解型剤型を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤（注射用蒸留水，生理食塩水，プロピレングリコール等），pH調節剤（無機又は有機の酸あるいは塩基），等張化剤（食塩，ブドウ糖，グリセリン等），安定化剤等の製剤用成分が、又、眼軟膏剤，外皮用剤にあっては、軟膏剤，クリーム剤，貼付剤として適切な製剤用成分（白色ワセリン，マクロゴール，グリセリン，流動パラフィン，綿布等）が使用される。

本発明の医薬は、例えば、抗菌剤としてヒトを含む哺乳類の感染症の治療又は予防のために投与することができる。本発明の医薬の投与量は特に限定されず、病原菌の種類、患者の年齢、体重、疾患の重篤度などに応じて適宜の投与量を選択することが可能である。通常成人の場合、例えば1日量として、経口投与で10～2000mg程度、非経口投与で1～1000mg程度を1日1回ないしは数回に分けて投与することができる。もっとも、治療又は予防の目的、感染の部位や病原菌の種類、患者の年齢や症状などに応じて、適宜増減することが望ましい。

実施例

以下、本発明を参考例及び実施例によって説明するが、本発明の範囲はこれらの例に限定されるものではない。尚、表中の略語は次の意味を表す。Me：メチル基，Et：エチル基，n-Pr：n-プロピル基，i-Pr：イソプロピル基，n-Bu：n-ブチル基，Boc：tert-ブトキシカルボニル基，Z：ベンジルオキシカルボニル基，Ms：メシル基，cyc-Hex：シクロヘキシル基，Ph：フェニル基。

参考例 1

N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジノール

4-ピペリジノール 50.0 g の無水テトラヒドロフラン 250 ml 懸濁液に氷冷攪拌下、二炭酸ジ-tert-ブチル 125 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、淡黄色液体 120.5 g を得た。

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm : 1.46(9H, s), 1.47-1.50(2H, m), 1.81-1.87(2H, m), 3.01-3.10(2H, m), 3.73-3.87(3H, m)

IR スペクトル ν (liq.) cm^{-1} : 1698, 3684

マススペクトル (m/z) : 201(M^+)

参考例 1 と同様にして参考例 2 の化合物を得た。

参考例 2

N-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチジノール

性状：黄色液体

NMR スペクトル (DMSO-d_6) δ ppm : 1.37(9H, s), 3.55-3.60(2H, m), 3.95-4.00(2H, m), 4.30-4.40(1H, m), 5.50(1H, d, $J=6\text{Hz}$)

IR スペクトル ν (liq.) cm^{-1} : 1678, 3416

参考例 3

N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン

60%水素化ナトリウム8.77gの無水N,N-ジメチルホルムアミド300ml懸濁液に室温攪拌下、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジノール49.0gの無水N,N-ジメチルホルムアミド190ml溶液を加えた後、ヨウ化メチル30.4mlを滴下し同温で5時間攪拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル：n-ヘプタン＝1：2→1：1）で精製し、無色液体44.1gを得た。

NMRスペクトル (CDCl_3) δ ppm: 1.45-1.55(2H,m), 1.46(9H,s), 1.80-1.90(2H,m), 3.05-3.15(2H,m), 3.30-3.40(1H,m), 3.35(3H,s), 3.70-3.80(2H,m)

IRスペクトル ν (liq.) cm^{-1} : 1698

マスペクトル(m/z): 215 (M^+)

参考例4

N-tert-ブトキシカルボニル-3-(2-メトキシエトキシ)アゼチジン

60%水素化ナトリウム0.25gの無水N,N-ジメチルホルムアミド5ml懸濁液に、室温攪拌下、N-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチジノール1.00gの無水N,N-ジメチルホルムアミド3ml溶液を加え室温で30分間攪拌した後、2-メトキシエチルメタンサルホネート0.98gの無水N,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液を滴下し、同温で4時間攪拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル：n-ヘプタン＝1：3）で精製し、無色液体0.67gを得た。

NMRスペクトル ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.37(9H,s), 3.25(3H,s), 3.41-3.45(2H,m), 3.46-3.49(2H,m), 3.64(2H,dd, $J=9,4\text{Hz}$), 3.98(2H,dd, $J=9,6.5\text{Hz}$), 4.21-4.26(1H,m)

IRスペクトル ν (liq.) cm^{-1} : 1706

参考例5

4-メトキシピペリジン・塩酸塩

9%塩化水素酢酸エチル溶液220mlに氷冷攪拌下、N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン43.9gの酢酸エチル220ml溶液を加えた後、氷冷下2.5時間攪拌した。反応後、析出した結晶を濾取し、無色結晶29.1gを得た。

NMRスペクトル(CDCl_3) δ ppm: 1.95-2.05(2H, m), 2.10-2.20(2H, m), 3.15-3.30(4H, m), 3.33(3H, s), 3.50-3.60(1H, m)

IRスペクトル ν (liq.) cm^{-1} : 3448

マスペクトル(m/z): 115(M^+)

参考例5と同様にして参考例6の化合物を得た。

参考例6

3-(2-メトキシエトキシ)アゼチジン・塩酸塩

性状: 淡黄色液体

NMRスペクトル(DMSO-d_6) δ ppm: 3.26(3H, s), 3.43(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.54(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.75-3.80(2H, m), 4.05-4.10(2H, m), 4.35-4.40(1H, m)

IRスペクトル ν (liq.) cm^{-1} : 3436

マスペクトル(m/z): 131(M^+)

参考例7

3-フルオロ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ニトロベンゼン

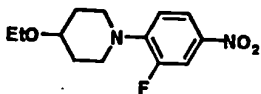
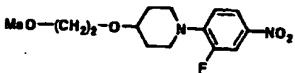
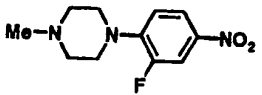
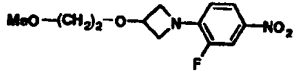
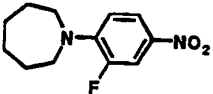
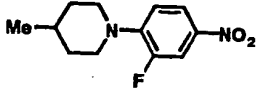
3, 4-ジフルオロニトロベンゼン15.0g及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン41mlの無水アセトニトリル150ml溶液に、4-メトキシピペリジン・塩酸塩15.8gを加え、5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣に水及び10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去して黄褐色液体24.1gを得た。

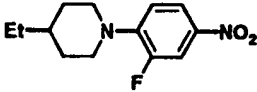
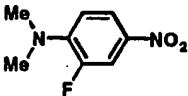
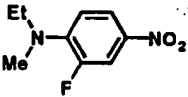
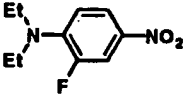
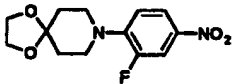
NMR スペクトル(DMSO- d_6) δ ppm : 1.54-1.62(2H,m), 1.92-2.00(2H,m), 3.08-3.16(2H,m), 3.28(3H,s), 3.38-3.46(1H,m), 3.49-3.57(2H,m), 7.16(1H,t, $J=8.5$ Hz), 7.95(1H,dd, $J=14, 3$ Hz), 7.97(1H,dd, $J=8.5, 3$ Hz)

I R スペクトル ν (liq.) cm^{-1} : 1336, 1518

マススペクトル(m/z) : 254(M^+)

参考例 7 と同様にして参考例 8 から 18 の化合物を得た。

参考例		物性[再結晶溶媒]
8		黄色針状晶 [i-PrOH] mp. 62~63°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₇ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 58.20; H, 6.39; N, 10.44 実験値 C, 58.10; H, 6.60; N, 10.45
9		黄色結晶 [i-Pr ₂ O-n-Heptane] mp. 58.5~59.5°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₉ FN ₂ O ₄ 理論値 C, 56.37; H, 6.42; N, 9.39 実験値 C, 56.36; H, 6.54; N, 9.34
10		黄褐色プリズム状晶 [i-Pr ₂ O] mp. 68~68.5°C 元素分析値 C ₁₁ H ₁₄ FN ₂ O ₂ 理論値 C, 55.22; H, 5.90; N, 17.56 実験値 C, 55.24; H, 5.71; N, 17.63
11		黄色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 3.27(3H, s), 3.47(2H, t, J=4.5Hz), 3.56(2H, t, J=4.5Hz), 3.95-4.00(2H, m), 4.35-4.40(2H, m), 4.45-4.50(1H, m), 6.57(1H, t, J=9Hz), 7.89(1H, d, J=13.25Hz), 7.93(1H, dd, J=9.25Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1326, 1532 MS(m/z): 270(M ⁺)
12		黄褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.50-1.60(4H, m), 1.70-1.85(4H, m), 3.55-3.65(4H, m), 6.96(1H, t, J=9Hz), 7.88(1H, dd, J=16.3Hz), 7.90(1H, dd, J=9.3Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1324, 1522 MS(m/z): 238(M ⁺)
13		黄褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.95(3H, d, J=6Hz), 1.20-1.35(2H, m), 1.55-1.65(1H, m), 1.65-1.80(2H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.60-3.75(2H, m), 7.13(1H, t, J=9Hz), 7.93(1H, d, J=13.5, 2.5Hz), 7.97(1H, dd, J=9.25Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1334, 1512 MS(m/z): 238(M ⁺)

参考例		物性〔再結晶溶媒〕
14		黄褐色液体 NMR(CDCl ₃) δ ppm: 0.93(3H, t, J=7.5Hz), 1.25-1.45(5H, m), 1.82(2H, d, J=5.5Hz), 2.86(2H, t, J=12Hz), 3.71(2H, d, J=12Hz), 6.91(1H, t, J=9Hz), 7.88(1H, dd, J=13.5, 2.5Hz), 7.96(1H, dd, J=9, 2.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1338, 1518 MS(m/z): 252(M ⁺)
15		黄色針状晶 [i-PrOH] mp, 95~96°C 元素分析値 C ₈ H ₉ FN ₂ O ₂ 理論値 C, 52.17; H, 4.93; N, 15.21 実験値 C, 51.93; H, 4.72; N, 15.21
16		黄色針状晶 [n-Heptane] mp, 40~41°C 元素分析値 C ₉ H ₁₁ FN ₂ O ₂ 理論値 C, 54.54; H, 5.59; N, 14.13 実験値 C, 54.26; H, 5.76; N, 14.19
17		黄色プリズム状晶 [n-Heptane] mp, 49.5~50.5°C 元素分析値 C ₁₀ H ₁₃ FN ₂ O ₂ 理論値 C, 56.60; H, 6.17; N, 13.20 実験値 C, 56.41; H, 6.01; N, 13.06
18		黄色針状晶 [i-PrOH] mp, 125~125.5°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₅ FN ₂ O ₄ 理論値 C, 55.32; H, 5.36; N, 9.92 実験値 C, 55.21; H, 5.18; N, 9.88

参考例 19

3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)ニトロベンゼン

60%水素化ナトリウム4.20gの無水テトラヒドロフラン100ml懸濁液に、氷冷攪拌下エチレングリコールモノメチルエーテル7.90gの無水テトラヒドロフラン50ml溶液を滴下し、15分間室温で攪拌した。反応混合物に氷冷攪拌下、3,4-ジフルオロニトロベンゼン15.0gの無水テトラヒドロフラン50ml溶液を滴下し、同温で30分間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をn-ヘキサンで洗浄し、黄色結晶19.0gを得た。ジイソプロピルエ

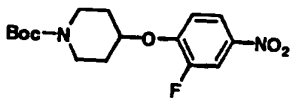
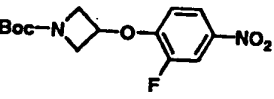
ーテルから再結晶し、融点 62.5 ~ 63 °C の黄色針状晶を得た。

元素分析値 $C_9H_{10}FNO_4$

理論値 C, 50.24; H, 4.68; N, 6.51

実験値 C, 50.18; H, 4.54; N, 6.50

参考例 19 と同様にして参考例 20 から 21 の化合物を得た。

参考例		物性[再結晶溶媒]
20		淡黄色柱状晶 [i-PrOH] mp, 91.5 ~ 93 °C 元素分析値 $C_{18}H_{21}FN_2O_5$ 理論値 C, 56.46; H, 6.22; N, 8.23 実験値 C, 56.36; H, 6.34; N, 8.29
21		淡黄色針状晶 [EtOH] mp, 117 ~ 117.5 °C 元素分析値 $C_{14}H_{17}FN_2O_5$ 理論値 C, 53.84; H, 5.49; N, 8.97 実験値 C, 53.73; H, 5.44; N, 8.97

参考例 22

3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン

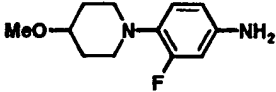
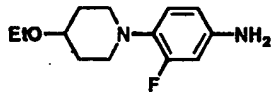
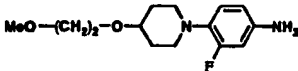
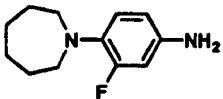
3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニトロベンゼン 19.0 g 及び酸化白金 0.190 g のメタノール 190 ml 懸濁液を常温下、水素圧 2 気圧で 2 時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮して茶褐色結晶 17.0 g を得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶し、融点 87 ~ 88 °C の茶褐色プリズム状晶を得た。

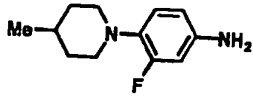
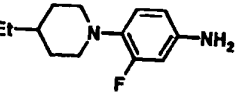
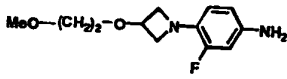
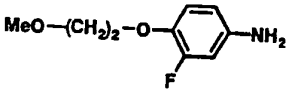
元素分析値 $C_{11}H_{16}FN_3$

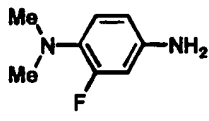
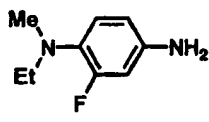
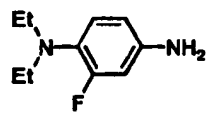
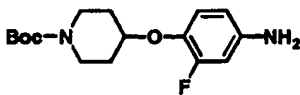
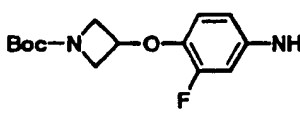
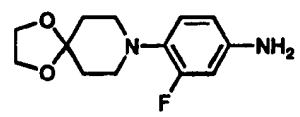
理論値 C, 63.13; H, 7.71; N, 20.08

実験値 C, 63.10; H, 7.46; N, 20.08

参考例 22 と同様にして参考例 23 から 36 の化合物を得た。

参考例		物性〔再結晶溶媒〕
23		<p>黒色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.49-1.59(2H,m), 1.86-1.94(2H,m), 2.59-2.67(2H,m), 2.97-3.04(2H,m), 3.22-3.29(1H,m), 3.25(3H,s), 4.83(2H,br-s), 6.29(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 6.33(1H,dd,J=14.5,2.5Hz), 6.75(1H,t,J=8.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 3360, 3448</p> <p>MS(m/z): 224(M^+)</p>
24		<p>黒褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.11(3H,t,J=7.5Hz), 1.50-1.60(2H,m), 1.85-1.95(2H,m), 2.60-2.70(2H,m), 2.95-3.05(2H,m), 3.30-3.40(1H,m), 3.47(2H,q,J=7.5Hz), 4.83(2H,br-s), 6.30(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 6.30(1H,dd,J=14,2.5Hz), 6.75(1H,dd,J=9.5,8.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 3360, 3456</p> <p>MS(m/z): 238(M^+)</p>
25		<p>褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.50-1.60(2H,m), 1.85-1.95(2H,m), 2.60-2.65(2H,m), 2.95-3.05(2H,m), 3.26(3H,s), 3.35-3.40(1H,m), 3.44(2H,t,J=5Hz), 3.54(2H,t,J=5Hz), 4.83(2H,br-s), 6.28(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 6.32(1H,dd,J=14.5,2.5Hz), 6.75(1H,t,J=8.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 3364, 3464</p> <p>MS(m/z): 268(M^+)</p>
26		<p>黒紫色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.50-1.65(4H,m), 1.65-1.75(4H,m), 3.07(4H,t,J=6Hz), 4.70(2H,br-s), 6.26(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 6.31(1H,dd,J=14.5,2.5Hz), 6.71(1H,t,J=8.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 3224, 3356</p> <p>MS(m/z): 208(M^+)</p>

参考例		物性[再結晶溶媒]
27		黒色液体 NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 0.93(3H, d, J=6.5 Hz), 1.20-1.30(2H, m), 1.35-1.50(1H, m), 1.60-1.70(2H, m), 2.45-2.60(2H, m), 3.00-3.10(2H, m), 4.81(2H, br-s), 6.28(1H, d, J=9.2.5Hz), 6.32(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz), 6.74(1H, t, J=9Hz) IR ν (liq.) cm^{-1} : 3224, 3356, 3464 MS(m/z): 208(M^+)
28		黒褐色液体 NMR(CDCl_3) δ ppm: 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 1.15-1.30(1H, m), 1.32(2H, quin, J=7.5Hz), 1.38(1H, dd, J=12.4Hz), 1.43(1H, dd, J=12.4Hz), 1.76(2H, d, J=4Hz), 2.56(2H, t, J=11.5, 2Hz), 3.26(2H, d, J=11.5Hz), 3.34(2H, br-s), 6.39(1H, dd, J=9.2.5Hz), 6.42(1H, dd, J=13.5, 2.5Hz), 6.82(1H, t, J=9Hz) IR ν (liq.) cm^{-1} : 3352, 3464 MS(m/z): 222(M^+)
29		黒色液体 NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 3.25(3H, s), 3.40-3.45(4H, m), 3.50(2H, t, J=4.5Hz), 3.90-4.00(2H, m), 4.25-4.35(1H, m), 4.61(2H, br-s), 6.25-6.35(3H, m) IR ν (liq.) cm^{-1} : 3360, 3430 MS(m/z): 240(M^+)
30		黒褐色液体 NMR(CDCl_3) δ ppm: 3.44(3H, s), 3.49(2H, br-s), 3.71(2H, t, J=5Hz), 4.10(2H, t, J=5Hz), 6.30-6.40(1H, m), 6.45(1H, dd, J=12.5, 2.5Hz), 6.84(1H, t, J=8.5Hz) IR ν (liq.) cm^{-1} : 3368, 3460 MS(m/z): 185(M^+)

参考例		物性[再結晶溶媒]
31		淡緑色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.58(6H, s), 4.79(2H, br-s), 6.30(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 6.33(1H, dd, J=14, 2.5Hz), 6.73(1H, t, J=8.5Hz) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 3328, 3456 MS(m/z): 154(M ⁺)
32		黒紫色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.95(3H, t, J=7.5Hz), 2.57(3H, s), 2.88(2H, q, J=7.5Hz), 4.82(2H, br-s), 6.29(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 6.32(1H, dd, J=16, 2.5Hz), 6.75(1H, t, J=9Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 3224, 3348 MS(m/z): 168(M ⁺)
33		灰褐色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.89(6H, t, J=7Hz), 2.91(4H, q, J=7Hz), 4.89(2H, br-s), 6.25-6.35(2H, m), 6.78(1H, t, J=9Hz) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 3208, 3332 MS(m/z): 182(M ⁺)
34		茶褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.40(9H, s), 1.45-1.55(2H, m), 1.75-1.85(2H, m), 3.05-3.20(2H, m), 3.55-3.70(2H, m), 4.05-4.15(1H, m), 4.90(2H, br-s), 6.29(1H, ddd, J=8.5, 2.5, 1Hz), 6.38(1H, dd, J=13.5, 2.5Hz), 6.84(1H, t, J=8.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1682, 3368 MS(m/z): 310(M ⁺)
35		黄褐色プリズム状晶 [i-Pr ₂ O] mp, 85.5~86°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₅ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 59.56; H, 6.78; N, 9.92 実験値 C, 59.43; H, 7.06; N, 9.89
36		茶褐色針状晶 [i-PrOH] mp, 113.5~114°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₇ FN ₂ O ₂ 理論値 C, 61.89; H, 6.79; N, 11.10 実験値 C, 61.72; H, 6.55; N, 11.14

参考例 37

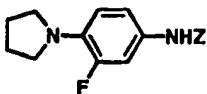
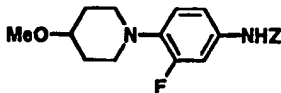
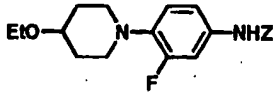
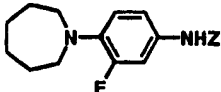
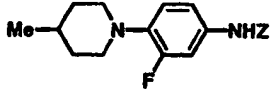
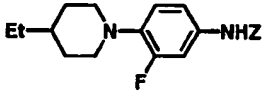
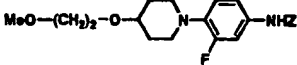
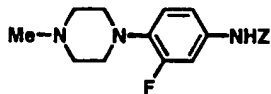
N-ベンジルオキシカルボニル-4-(チオモルホリン-4-イル) アニリン
4-(チオモルホリン-4-イル) アニリン 19.0 g の 10%炭酸ナトリウム水溶液 190 ml 及びアセトン 190 ml 混液に氷冷攪拌下、ベンジルオキシカルボニルクロリド 21.0 ml を滴下した。室温で 30 分間攪拌した後、析出結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡褐色結晶 25.5 g を得た。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混液から再結晶し、融点 145~146.5℃ の無色針状晶を得た。

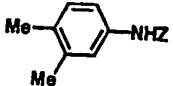
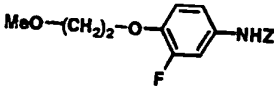
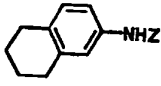
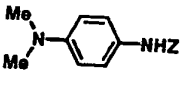
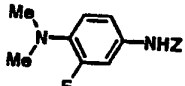
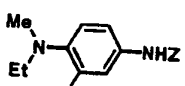
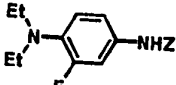
元素分析値 $C_{18}H_{20}N_2O_2S$

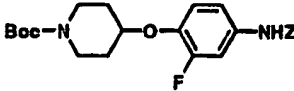
理論値 C, 65.83; H, 6.14; N, 8.53

実験値 C, 65.69; H, 6.12; N, 8.38

参考例 37 と同様にして参考例 38 から 53 の化合物を得た。

参考例		物性〔再結晶溶媒〕
38		淡紫色針狀晶〔i-PrOH〕 mp.120~121°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₉ FN ₂ O ₂ 理論値 C,68.77;H,6.09;N,8.91 実験値 C,68.88;H,6.00;N,8.88
39		無色結晶〔AcOEt-i-Pr ₂ O〕 mp.107~108°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₃ 理論値 C,67.02;H,6.47;N,7.82 実験値 C,66.90;H,6.35;N,7.73
40		淡紫色結晶〔i-PrOH〕 mp.123.5~125°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₅ FN ₂ O ₃ 理論値 C,67.72;H,6.77;N,7.52 実験値 C,67.63;H,6.81;N,7.47
41		淡褐色針狀晶〔AcOEt-i-Pr ₂ O〕 mp.78~78.5°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₂ 理論値 C,70.15;H,6.77;N,8.18 実験値 C,70.10;H,6.77;N,8.17
42		淡紫色針狀晶〔AcOEt-i-Pr ₂ O〕 mp.124.5~126°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₂ 理論値 C,70.15;H,6.77;N,8.18 実験値 C,70.11;H,6.83;N,8.12
43		淡紫色針狀晶〔i-PrOH〕 mp.114~115°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₅ FN ₂ O ₂ 理論値 C,70.76;H,7.07;N,7.86 実験値 C,70.66;H,7.17;N,7.84
44		淡褐色結晶〔AcOEt-i-Pr ₂ O〕 mp.97~98.5°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O ₄ 理論値 C,65.66;H,6.76;N,6.96 実験値 C,65.59;H,6.98;N,6.96
45		無色針狀晶〔i-PrOH〕 mp.136.5~137°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₂ 理論値 C,66.46;H,6.46;N,12.24 実験値 C,66.50;H,6.49;N,12.14

参考例		物性[再結晶溶媒]
46		無色結晶[i-Pr ₂ O] mp, 77.5~78°C 元素分析値 C ₁₀ H ₁₁ NO ₂ 理論値 C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49 実験値 C, 75.16; H, 6.63; N, 5.51
47		無色結晶[AcOEt] mp, 91~92°C 元素分析値 C ₁₁ H ₁₃ FN ₂ O ₄ 理論値 C, 63.94; H, 5.68; N, 4.39 実験値 C, 63.71; H, 5.59; N, 4.35
48		無色針状晶[i-PrOH] mp, 100~100.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ 理論値 C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98 実験値 C, 76.85; H, 7.07; N, 4.98
49		無色結晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 106.5~107.5°C 元素分析値 C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ 理論値 C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36 実験値 C, 71.15; H, 6.89; N, 10.35
50		灰色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 3.64(6H, s), 5.03(2H, s), 7.13(2H, d, J=7.5Hz), 7.26(1H, dd, J=9.2, 5Hz), 7.30-7.55(4H, m), 7.70-7.75(1H, m), 10.3(1H, br-s) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 1740 MS(m/z): 288(M ⁺)
51		無色結晶[AcOEt-n-Heptane] mp, 60~61°C 元素分析値 C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O ₂ 理論値 C, 67.53; H, 6.33; N, 9.27 実験値 C, 67.32; H, 6.33; N, 9.29
52		黒褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.96(6H, t, J=7.5Hz), 3.06(4H, q, J=7.5Hz), 5.15(2H, s), 6.95(1H, t, J=9Hz), 7.12(1H, dd, J=9.2Hz), 7.25-7.45(6H, m), 9.62(1H, br-s) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1706 MS(m/z): 316(M ⁺)

参考例		物性〔再結晶溶媒〕
53		赤褐色液体 NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 1.40(9H,s), 1.49-1.57(2H,m), 1.82-1.88(2H,m), 3.13-3.20(2H,m), 3.60-3.66(2H,m), 4.35-4.41(1H,m), 5.14(2H,s), 7.10-7.16(2H,m), 7.30-7.44(6H,m), 9.68(1H,br-s) IR ν (liq.) cm^{-1} : 1668, 3304 MS(m/z): 444(M^+)

参考例 5 4

N, N' -ジ-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロ-4-(ピペラジーン-1-イル) アニリン

二炭酸ジ-tert-ブチル 5.56 g のメタノール 10 ml 溶液に室温攪拌下、3-フルオロ-4-(ピペラジーン-1-イル) アニリン 2.00 g のメタノール 10 ml 溶液を滴下して、室温で一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノールで洗浄して黄色結晶 3.12 g を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 194 ~ 195 °C の淡黄色結晶を得た。

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_4$

理論値 C, 60.74; H, 7.65; N, 10.63

実験値 C, 60.47; H, 7.93; N, 10.53

参考例 5 4 と同様にして参考例 5 5 から 5 7 の化合物を得た。

参考例		物性[再結晶溶媒]
55		褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.45(9H, s), 3.26(3H, s), 3.44(2H, t, J=4.5Hz), 3.52(2H, t, J=4.5Hz), 3.55-3.60(2H, m), 4.00-4.10(2H, m), 4.35-4.40(1H, m), 6.46(1H, t, J=8.5Hz), 7.04(1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.22(1H, dd, J=15.2Hz), 9.03(1H, br-s) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1724, 3328 MS(m/z): 340(M ⁺)
56		淡褐色鱗片状晶[CH ₃ CN] mp, 220~221°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₇ FN ₂ O ₅ 理論値 C, 59.67; H, 7.12; N, 7.33 実験値 C, 59.45; H, 7.24; N, 7.37
57		赤褐色プリズム状晶[i-PrOH] mp, 139~140.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₅ FN ₂ O ₄ 理論値 C, 61.35; H, 7.15; N, 7.95 実験値 C, 61.30; H, 7.37; N, 7.98

参考例 58

(R) - 5-ヒドロキシメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン

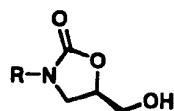
N-ベンジルオキシカルボニル-4-(チオモルホリン-4-イル)アニリン
25.0gの無水テトラヒドロフラン250ml溶液に、窒素気流中で1.63 mol/L n-ブチルリチウムn-ヘキサン溶液50mlを-78°Cで攪拌しつつ滴下し、滴下後同温で1時間攪拌した。この混合液に(R)-(-)-グリシジルブチレート11.5mlを滴下し、滴下後同温で1時間攪拌後、室温で23時間攪拌した。この反応混合物に10%塩化アンモニウム水溶液250mlを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、灰褐色結晶18.8gを得た。酢酸エチルから再結晶し、融点126.5~127.5°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₁₄H₁₈N₂O₃S

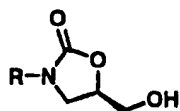
理論値 C, 57.12; H, 6.16; N, 9.52

実験値 C, 56.85; H, 6.13; N, 9.25
比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -40.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)

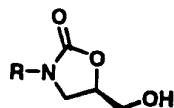
参考例 58 と同様にして参考例 59 から 79 の化合物を得た。



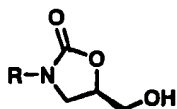
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
59		淡紫色針状晶[EtOH] mp, 178~179°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₇ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 59.99; H, 6.11; N, 9.99 実験値 C, 59.97; H, 6.06; N, 9.98 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -54.9° (c=0.1, DMSO)
60		淡褐色結晶[AcOEt] mp, 139.5~141°C 元素分析値 C ₁₆ H ₂₁ FN ₂ O ₄ 理論値 C, 59.25; H, 6.53; N, 8.64 実験値 C, 58.95; H, 6.46; N, 8.39 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -43.1° (c=0.1, DMSO)
61		無色結晶[i-PrOH] mp, 131~132°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₃ FN ₂ O ₄ 理論値 C, 60.34; H, 6.85; N, 8.28 実験値 C, 60.20; H, 7.07; N, 8.11 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -37.0° (c=0.1, DMSO)
62		淡紫色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 141.5~143°C 元素分析値 C ₁₆ H ₂₁ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 62.32; H, 6.86; N, 9.09 実験値 C, 62.21; H, 6.94; N, 9.01 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -42.9° (c=0.1, DMSO)
63		無色針状晶[i-PrOH] mp, 149~149.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₃ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 63.34; H, 7.19; N, 8.69 実験値 C, 63.17; H, 7.35; N, 8.67 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -43.0° (c=0.1, DMSO)
64		無色結晶[AcOEt] mp, 94.5~96°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₅ FN ₂ O ₅ 理論値 C, 58.68; H, 6.84; N, 7.60 実験値 C, 58.41; H, 7.11; N, 7.56 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -37.9° (c=0.1, DMSO)



参考例	R	物性〔再結晶溶媒〕
65		淡褐色プリズム状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 118~119°C 元素分析値 C ₁₆ H ₂₁ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 62.32; H, 6.86; N, 9.09 実験値 C, 62.13; H, 6.98; N, 9.07 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -36.9° (c=0.1, DMSO)
66		無色針状晶[AcOEt] mp, 113~114°C 元素分析値 C ₁₆ H ₂₁ FN ₂ O ₅ 理論値 C, 56.46; H, 6.22; N, 8.23 実験値 C, 56.30; H, 6.33; N, 8.24 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -41.2° (c=0.1, DMSO)
67		無色プリズム状晶[i-PrOH] mp, 150~151°C 元素分析値 C ₁₅ H ₂₀ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 58.24; H, 6.52; N, 13.58 実験値 C, 58.33; H, 6.31; N, 13.56 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -38.9° (c=0.1, DMSO)
68		淡褐色結晶[i-PrOH] mp, 130~132°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₆ FN ₂ O ₅ 理論値 C, 57.71; H, 6.63; N, 10.63 実験値 C, 57.55; H, 6.87; N, 10.57 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -36.0° (c=0.1, DMSO)
69		淡黄色結晶[EtOH] mp, 127.5~128.5°C 元素分析値 C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ 理論値 C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76 実験値 C, 63.59; H, 6.39; N, 6.78 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -55.0° (c=0.1, DMSO)
70		無色プリズム状晶[EtOH] mp, 150~151°C 元素分析値 C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ 理論値 C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33 実験値 C, 65.01; H, 6.64; N, 6.28 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -45.9° (c=0.1, DMSO)



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
71		淡褐色針状晶[i-PrOH] mp, 119~120°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₆ FNO ₃ 理論値 C, 54.73; H, 5.65; N, 4.91 実験値 C, 54.58; H, 5.55; N, 4.89 比旋光度 [α] _D ²⁰ -40.9° (c=0.1, DMSO)
72		無色針状晶[CH ₃ CN] mp, 183~185°C 元素分析値 C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ 理論値 C, 61.00; H, 6.83; N, 11.86 実験値 C, 60.90; H, 6.95; N, 11.86 比旋光度 [α] _D ²⁰ -53.8° (c=0.1, DMSO)
73		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 128~130°C 元素分析値 C ₁₂ H ₁₅ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 56.69; H, 5.95; N, 11.02 実験値 C, 56.66; H, 6.24; N, 10.97 比旋光度 [α] _D ²⁰ -51.1° (c=0.1, DMSO)
74		無色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 95~96°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₇ FN ₂ O ₃ 理論値 C, 58.20; H, 6.39; N, 10.44 実験値 C, 58.06; H, 6.53; N, 10.36 比旋光度 [α] _D ²⁰ -54.8° (c=0.1, DMSO)
75		褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.99(3H, t, J=7.5 Hz), 3.11(2H, q, J=7.5 Hz), 3.56(1H, dd, J=12.3, 5.5 Hz), 3.66(1H, dd, J=12.3, 5.5 Hz), 3.79(1H, dd, J=9.6, 5.5 Hz), 4.04(1H, t, J=9 Hz), 4.60-4.70(1H, m), 5.09(1H, br-s), 7.03(1H, t, J=9 Hz), 7.17(1H, dd, J=9.2, 2.5 Hz), 7.44(1H, dd, J=15.2, 2.5 Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1748, 3416 MS(m/z): 282(M ⁺) 比旋光度 [α] _D ²⁰ -39.2° (c=0.1, DMSO)



参考例	R	物性〔再結晶溶媒〕
76		無色プリズム状晶 [AcOEt] mp, 145.5~146.5°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ 理論値 C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66 実験値 C, 67.88; H, 7.23; N, 5.68 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -51.1° (c=0.1, DMSO)
77		無色結晶 [EtOH] mp, 109~110°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₇ FN ₂ O ₆ 理論値 C, 58.53; H, 6.63; N, 6.83 実験値 C, 58.28; H, 6.54; N, 6.83 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -32.0° (c=0.1, DMSO)
78		淡黄褐色プリズム状晶 [AcOEt] mp, 157~158°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₃ FN ₂ O ₆ 理論値 C, 56.54; H, 6.06; N, 7.33 実験値 C, 56.42; H, 6.32; N, 7.26 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -30.1° (c=0.1, DMSO)
79		淡紫色プリズム状晶 [i-PrOH] mp, 163~165.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₁ FN ₂ O ₅ 理論値 C, 57.95; H, 6.01; N, 7.95 実験値 C, 57.89; H, 6.04; N, 7.92 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -41.1° (c=0.1, DMSO)

参考例 80

(R) - 5 - メシルオキシメチル - 2 - オキソ - 3 - [4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] オキサゾリジン

(R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - 3 - [4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] オキサゾリジン 10.0 g 及びトリエチルアミン 10.5 ml のジクロロメタン 200 ml 溶液に、氷冷攪拌下、メタンスルホニルクロリド 3.20 ml を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 200 ml を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒

を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、灰褐色結晶 11.5 g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 174.5 ~ 175.5 °C の無色プリズム状晶を得た。

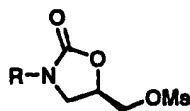
元素分析値 $C_{15}H_{20}N_2O_5S_2$

理論値 C, 48.37; H, 5.41; N, 7.52

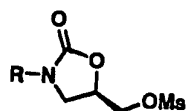
実験値 C, 48.41; H, 5.33; N, 7.36

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -54.2^\circ$ (c=0.1, DMSO)

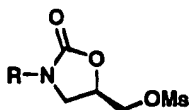
参考例 80 と同様にして参考例 81 から 101 の化合物を得た。



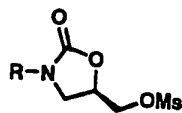
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
81		無色結晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 111~112°C 元素分析値 C ₁₅ H ₁₉ FN ₂ O ₅ S 理論値 C, 50.27; H, 5.34; N, 7.82 実験値 C, 50.10; H, 5.30; N, 7.73 比旋光度 [α] _D ²⁰ -50.1° (c=0.1, DMSO)
82		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 124.5~125.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₃ FN ₂ O ₅ S 理論値 C, 50.74; H, 5.76; N, 6.96 実験値 C, 50.50; H, 5.66; N, 6.87 比旋光度 [α] _D ²⁰ -49.9° (c=0.1, DMSO)
83		無色針状晶[i-PrOH] mp, 128~128.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₅ FN ₂ O ₅ S 理論値 C, 51.91; H, 6.05; N, 6.73 実験値 C, 51.80; H, 6.29; N, 6.69 比旋光度 [α] _D ²⁰ -47.9° (c=0.1, DMSO)
84		淡紫色プリズム状晶[i-PrOH] mp, 155~156.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₃ FN ₂ O ₅ S 理論値 C, 52.84; H, 6.00; N, 7.25 実験値 C, 52.65; H, 6.22; N, 7.07 比旋光度 [α] _D ²⁰ -52.9° (c=0.1, DMSO)
85		無色板状晶[EtOH] mp, 155~156°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₅ FN ₂ O ₅ S 理論値 C, 53.99; H, 6.29; N, 7.00 実験値 C, 53.74; H, 6.40; N, 6.87 比旋光度 [α] _D ²⁰ -51.1° (c=0.1, DMSO)
86		淡褐色針状晶[AcOEt] mp, 124~124.5°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₇ FN ₂ O ₇ S 理論値 C, 51.11; H, 6.10; N, 6.27 実験値 C, 50.82; H, 6.34; N, 6.25 比旋光度 [α] _D ²⁰ -47.8° (c=0.1, DMSO)



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
87		無色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 121~122.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₃ FN ₂ O ₅ S 理論値 C, 52.84; H, 6.00; N, 7.25 実験値 C, 52.57; H, 6.16; N, 7.20 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -52.8° (c=0.1, DMSO)
88		褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 3.22(3H, s), 3.26(3H, s), 3.45(2H, t, J=5Hz), 3.53(2H, t, J=5Hz), 3.60-3.70(2H, m), 3.77(1H, dd, J=9.5, 6.5Hz), 4.10-4.15(3H, m), 4.35-4.45(1H, m), 4.44(1H, dd, J=11.5, 5.5Hz), 4.49(1H, dd, J=11.5, 3Hz), 4.90-5.00(1H, m), 6.58(1H, t, J=9Hz), 7.12(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.37(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1754 MS(m/z): 418(M ⁺) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -45.7° (c=0.1, DMSO)
89		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 159.5~160.5°C 元素分析値 C ₁₆ H ₂₂ FN ₃ O ₅ S 理論値 C, 49.60; H, 5.72; N, 10.85 実験値 C, 49.58; H, 5.46; N, 10.75 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -49.0° (c=0.1, DMSO)
90		無色プリズム状晶[MeOH] mp, 182.5~183.5°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₈ FN ₃ O ₇ S 理論値 C, 50.73; H, 5.96; N, 8.87 実験値 C, 50.63; H, 6.11; N, 8.88 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -46.0° (c=0.1, DMSO)
91		淡褐色結晶[i-PrOH] mp, 128~130°C 元素分析値 C ₁₂ H ₁₅ NO ₅ S 理論値 C, 50.52; H, 5.30; N, 4.91 実験値 C, 50.23; H, 5.30; N, 4.83 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -54.0° (c=0.1, DMSO)



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
92		淡黄色プリズム状晶[i-PrOH] mp, 113~113.5°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₇ NO ₅ S 理論値 C, 52.16; H, 5.72; N, 4.68 実験値 C, 51.91; H, 5.56; N, 4.63 比旋光度[α] _D ²⁰ -52.9° (c=0.1, DMSO)
93		無色結晶[EtOH] mp, 72.5~74°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₈ FNO ₇ S 理論値 C, 46.28; H, 4.99; N, 3.85 実験値 C, 46.22; H, 4.95; N, 3.83 比旋光度[α] _D ²⁰ -51.2° (c=0.1, DMSO)
94		無色プリズム状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 141.5~143°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₅ S 理論値 C, 49.67; H, 5.77; N, 8.91 実験値 C, 49.41; H, 5.64; N, 8.84 比旋光度[α] _D ²⁰ -55.9° (c=0.1, DMSO)
95		淡黄褐色無晶形固体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.88(6H, s), 3.23(3H, s), 3.82(1H, dd, J=9.6Hz), 4.18(1H, t, J=9Hz), 4.45(1H, dd, J=11.5, 5.5Hz), 4.50(1H, dd, J=11.5, 3Hz), 4.95-5.05(1H, m), 7.20-7.30(2H, m), 7.52(1H, d, J=14Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1758 MS(m/z): 332(M ⁺) 比旋光度[α] _D ²⁰ -41.5° (c=0.1, DMSO)
96		淡紫色結晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 66~67°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₉ FN ₂ O ₅ S 理論値 C, 48.55; H, 5.53; N, 8.09 実験値 C, 48.20; H, 5.64; N, 7.94 比旋光度[α] _D ²⁰ -58.5° (c=0.1, DMSO)



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
97		<p>褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.00(6H, t, J=7Hz), 3.15(4H, q, J=7Hz), 3.23(3H, s), 3.81(1H, dd, J=9.6Hz), 4.16(1H, t, J=9Hz), 4.45(1H, dd, J=11.5, 5.5Hz), 4.50(1H, dd, J=11.5, 3Hz), 4.95-5.05(1H, m), 7.05-7.15(1H, m), 7.15-7.25(1H, m), 7.40-7.50(1H, m)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 1178, 1360, 1756</p> <p>MS(m/z): 360(M^+)</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ -42.2° (c=0.1, DMSO)</p>
98		<p>無色針状晶[i-PrOH]</p> <p>mp, 100.5~102.5°C</p> <p>元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$</p> <p>理論値 C, 55.37; H, 5.89; N, 4.30</p> <p>実験値 C, 55.11; H, 6.02; N, 4.27</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ -58.1° (c=0.1, DMSO)</p>
99		<p>無色プリズム状晶[i-PrOH]</p> <p>mp, 126~127.5°C</p> <p>元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_8\text{S}$</p> <p>理論値 C, 51.63; H, 5.98; N, 5.73</p> <p>実験値 C, 51.44; H, 6.18; N, 5.68</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ -37.9° (c=0.1, DMSO)</p>
100		<p>無色プリズム状晶[i-PrOH]</p> <p>mp, 114.5~117°C</p> <p>元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_8\text{S}$</p> <p>理論値 C, 49.56; H, 5.47; N, 6.08</p> <p>実験値 C, 49.46; H, 5.67; N, 6.03</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ -46.0° (c=0.1, DMSO)</p>
101		<p>淡紫色鱗片状晶[AcOEt]</p> <p>mp, 147.5~149°C</p> <p>元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_7\text{S}$</p> <p>理論値 C, 50.22; H, 5.39; N, 6.51</p> <p>実験値 C, 50.06; H, 5.66; N, 6.49</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ -45.8° (c=0.1, DMSO)</p>

参考例 102

(R) - 5 - アジドメチル - 2 - オキソ - 3 - [4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] オキサゾリジン

(R) - 5 - メシルオキシメチル - 2 - オキソ - 3 - [4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] オキサゾリジン 11.5 g 及びアジ化ナトリウム 8.35 g の無水 N, N - ジメチルホルムアミド 110 ml 懸濁液を、65 °C で 5 時間加熱攪拌した。冷後、反応液に水 200 ml を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、灰褐色結晶 8.85 g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 110 ~ 111 °C の無色結晶を得た。

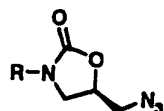
元素分析値 $C_{14}H_{17}N_5O_2S$

理論値 C, 52.65; H, 5.37; N, 21.93

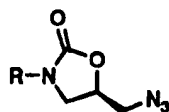
実験値 C, 52.47; H, 5.35; N, 21.65

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 124.4^\circ$ (c = 0.1, DMSO)

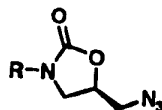
参考例 102 と同様にして参考例 103 から 123 の化合物を得た。



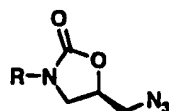
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
103		無色結晶[AcOEt] mp, 109~109.5°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₆ FN ₅ O ₂ 理論値 C, 55.08; H, 5.28; N, 22.94 実験値 C, 54.88; H, 5.12; N, 22.70 比旋光度[α] _D ²⁰ -136.4° (c=0.1, DMSO)
104		無色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 89~90°C 元素分析値 C ₁₆ H ₂₀ FN ₅ O ₃ 理論値 C, 55.01; H, 5.77; N, 20.05 実験値 C, 54.83; H, 5.72; N, 19.88 比旋光度[α] _D ²⁰ -118.5° (c=0.1, DMSO)
105		淡褐色針状晶[i-PrOH] mp, 66~67°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₂ FN ₅ O ₃ 理論値 C, 56.19; H, 6.10; N, 19.27 実験値 C, 56.05; H, 6.36; N, 19.23 比旋光度[α] _D ²⁰ -110.5° (c=0.1, DMSO)
106		淡紫色プリズム状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 97.5~98.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₀ FN ₅ O ₂ 理論値 C, 57.65; H, 6.05; N, 21.01 実験値 C, 57.69; H, 6.21; N, 20.90 比旋光度[α] _D ²⁰ -122.4° (c=0.1, DMSO)
107		無色板状晶[EtOH] mp, 99~100°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₂ FN ₅ O ₂ 理論値 C, 58.78; H, 6.38; N, 20.16 実験値 C, 58.66; H, 6.47; N, 20.06 比旋光度[α] _D ²⁰ -117.3° (c=0.1, DMSO)



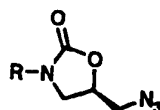
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
108		<p>淡褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.55-1.65(2H,m), 1.90-2.00(2H,m), 2.75-2.80(2H,m), 3.15-3.25(2H,m), 3.27(3H,s), 3.40-3.50(1H,m), 3.45(2H,t, J=5Hz), 3.56(2H,t, J=5Hz), 3.67(1H,dd, J=13.5, 6Hz), 3.70-3.80(2H,m), 4.10(1H,t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H,m), 7.06(1H,t, J=9Hz), 7.17(1H,dd, J=9, 2.5Hz), 7.45(1H,dd, J=15, 2.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 1756, 2112</p> <p>MS(m/z): 393(M^+)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -100.3° (c=0.1, DMSO)</p>
109		<p>褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 3.26(3H,s), 3.45(2H,t, J=4.5Hz), 3.53(2H,t, J=4.5Hz), 3.60-3.75(5H,m), 4.08(1H,t, J=9Hz), 4.05-4.15(2H,m), 4.35-4.45(1H,m), 4.80-4.90(1H,m), 6.58(1H,t, J=8.5Hz), 7.12(1H,dd, J=8.5, 2Hz), 7.38(1H,dd, J=14.5, 2Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 1752, 2112</p> <p>MS(m/z): 365(M^+)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -91.4° (c=0.1, DMSO)</p>
110		<p>無色結晶[AcOEt-i-Pr₂O]</p> <p>mp, 67~67.5°C</p> <p>元素分析値 C₁₈H₂₀FN₅O₂</p> <p>理論値 C, 57.65; H, 6.05; N, 21.01</p> <p>実験値 C, 57.66; H, 6.09; N, 21.05</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -122.6° (c=0.1, DMSO)</p>
111		<p>無色鱗片状晶[i-PrOH]</p> <p>mp, 106.5~107°C</p> <p>元素分析値 C₁₅H₁₉FN₆O₂</p> <p>理論値 C, 53.88; H, 5.73; N, 25.14</p> <p>実験値 C, 53.88; H, 5.63; N, 25.14</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -118.5° (c=0.1, DMSO)</p>



参考例	R	物性〔再結晶溶媒〕
112		淡褐色針状晶〔i-PrOH〕 mp, 112~113°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₅ FN ₆ O ₄ 理論値 C, 54.28; H, 5.99; N, 19.99 実験値 C, 54.20; H, 6.09; N, 20.07 比旋光度〔α〕 _D ²⁰ -101.9° (c=0.1, DMSO)
113		赤褐色液体 NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.33(3H, s), 3.59(1H, d, J=13.5, 4.5 Hz), 3.68(1H, dd, J=13.5, 4.5 Hz), 3.84(1H, dd, J=9.6 Hz), 4.08(1H, t, J=9 Hz), 4.74~4.80(1H, m), 7.18(2H, d, J=8 Hz), 7.41(2H, d, J=8 Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1754, 2112 MS(m/z): 232(M ⁺) 比旋光度〔α〕 _D ²⁰ -119.1° (c=0.1, DMSO)
114		淡褐色結晶〔i-Pr ₂ O〕 mp, 85~85.5°C 元素分析値 C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ 理論値 C, 58.53; H, 5.73; N, 22.75 実験値 C, 58.30; H, 5.59; N, 22.46 比旋光度〔α〕 _D ²⁰ -140.4° (c=0.1, DMSO)
115		無色板状晶〔EtOH〕 mp, 75~76°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₅ FN ₄ O ₄ 理論値 C, 50.32; H, 4.87; N, 18.06 実験値 C, 50.27; H, 4.94; N, 18.01 比旋光度〔α〕 _D ²⁰ -119.8° (c=0.1, DMSO)
116		無色プリズム状晶〔AcOEt〕 mp, 112~113°C 元素分析値 C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O ₂ 理論値 C, 55.16; H, 5.79; N, 26.80 実験値 C, 55.12; H, 5.60; N, 26.73 比旋光度〔α〕 _D ²⁰ -142.0° (c=0.1, DMSO)



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
117		<p>淡褐色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 2.75(6H, s), 3.66(1H, dd, J=13.5, 5.5 Hz), 3.70-3.75(2H, m), 4.10(1H, t, J=9 Hz), 4.80-4.90(1H, m), 6.98(1H, t, J=9 Hz), 7.15(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.43(1H, dd, J=15, 2.5 Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm^{-1}: 1752, 2108</p> <p>MS(m/z): 279(M^+)</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$-137.8° (c=0.1, DMSO)</p>
118		<p>褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.03(3H, t, J=7 Hz), 2.73(3H, s), 3.12(2H, q, J=7 Hz), 3.67(1H, dd, J=13.5, 5.5 Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.10(1H, t, J=9 Hz), 4.80-4.90(1H, m), 6.98(1H, t, J=9 Hz), 7.16(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.42(1H, dd, J=15.5, 2.5 Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 1756, 2112</p> <p>MS(m/z): 293(M^+)</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$-134.8° (c=0.1, DMSO)</p>
119		<p>褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 0.99(6H, t, J=7.5 Hz), 3.12(4H, q, J=7.5 Hz), 3.67(1H, dd, J=13.5, 5.5 Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.11(1H, t, J=9 Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.03(1H, t, J=9 Hz), 7.17(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.42(1H, dd, J=15.5, 2.5 Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 1756, 2112</p> <p>MS(m/z): 307(M^+)</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$-105.8° (c=0.1, DMSO)</p>
120		<p>無色針状晶[i-PrOH]</p> <p>mp, 104~105.5°C</p> <p>元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$</p> <p>理論値 C, 61.75; H, 5.92; N, 20.58</p> <p>実験値 C, 61.64; H, 5.73; N, 20.54</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$-135.9° (c=0.1, DMSO)</p>



参考例	R	物性〔再結晶溶媒〕
121		無色プリズム状晶〔i-PrOH〕 mp. 111~112.5℃ 元素分析値 C ₂₀ H ₂₆ FN ₅ O ₅ 理論値 C, 55.16; H, 6.02; N, 16.08 実験値 C, 55.07; H, 6.15; N, 15.88 比旋光度〔α〕 _D ²⁰ -86.3° (c=0.1, DMSO)
122		無色プリズム状晶〔i-PrOH〕 mp. 122~123℃ 元素分析値 C ₁₈ H ₂₂ FN ₅ O ₅ 理論値 C, 53.07; H, 5.44; N, 17.19 実験値 C, 53.02; H, 5.66; N, 17.22 比旋光度〔α〕 _D ²⁰ -96.8° (c=0.1, DMSO)
123		淡褐色プリズム状晶〔i-PrOH〕 mp. 114.5~116℃ 元素分析値 C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₄ 理論値 C, 54.11; H, 5.34; N, 18.56 実験値 C, 54.32; H, 5.32; N, 18.26 比旋光度〔α〕 _D ²⁰ -113.0° (c=0.1, DMSO)

参考例 124

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン 1.0 g に、16% 塩化水素酢酸エチル溶液 20 ml を加えて室温で 30 分間攪拌し、析出した結晶を濾取した。結晶に水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し淡褐色結晶 0.72 g を得た。イソプロパノールから再結晶して融点 114~115℃ の無色結晶を得た。

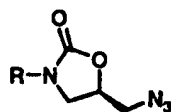
元素分析値 C₁₄H₁₇FN₆O₂

理論値 C, 52.49; H, 5.35; N, 26.24

実験値 C, 52.24; H, 5.21; N, 26.15

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -127.3^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 124 と同様にして参考例 125 から 126 の化合物を得た。



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
125		無色プリズム状晶[MeOH] mp, 169~170°C 元素分析値 $C_{15}H_{18}FN_5O_3 \cdot HCl$ 理論値 C, 48.46; H, 5.15; N, 18.84 実験値 C, 48.23; H, 5.12; N, 18.65 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -99.8^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)
126		淡褐色結晶 NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 3.67(1H, dd, J=14, 6Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.02(2H, dd, J=12.5Hz), 4.12(1H, t, J=9Hz), 4.41(2H, dd, J=12.7Hz), 4.80-4.90(1H, m), 5.05-5.15(1H, m), 7.05(1H, t, J=9Hz), 7.22(1H, dd, J=9.2Hz), 7.60(1H, dd, J=13.5, 2Hz), 9.46(1H, br-s) IR ν (KBr) cm^{-1} : 1744, 2116 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -108.6^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 127

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン 5.00 g 及び炭酸カリウム 2.16 g の無水 N, N - ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に、室温下ヨウ化エチル 1.40 ml を滴下し 3 時間室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、淡褐色結晶 4.53 g を得た。酢酸エチル - n - ヘプタンの混液から再結晶し、融点 90 ~ 91°C の無色結晶を得た。

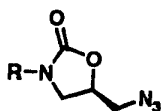
元素分析値 $C_{16}H_{21}FN_6O_2$

理論値 C, 55.16; H, 6.08; N, 24.12

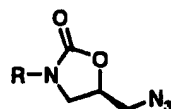
実験値 C, 55.22; H, 6.20; N, 24.03

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -120.9^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 127 と同様にして参考例 128 から 136 の化合物を得た。



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
128		淡褐色針状晶[i-PrOH] mp. 113.5~114.5°C 元素分析値 $C_{17}H_{23}FN_6O_2$ 理論値 C, 56.34; H, 6.40; N, 23.19 実験値 C, 56.32; H, 6.48; N, 23.17 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -114.3^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)
129		淡黄色鱗片状晶[i-PrOH] mp. 102~103°C 元素分析値 $C_{18}H_{25}FN_6O_2 \cdot 1/8H_2O$ 理論値 C, 57.09; H, 6.72; N, 22.19 実験値 C, 57.10; H, 6.86; N, 22.20 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -104.8^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)
130		無色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp. 125~126.5°C 元素分析値 $C_{18}H_{23}FN_6O_4$ 理論値 C, 53.20; H, 5.70; N, 20.68 実験値 C, 53.03; H, 5.47; N, 20.49 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -101.5^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)
131		無色結晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp. 64.5~66°C 元素分析値 $C_{20}H_{27}FN_6O_4$ 理論値 C, 55.29; H, 6.26; N, 19.34 実験値 C, 55.25; H, 6.33; N, 19.31 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -89.0^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
132		淡褐色プリズム状晶[EtOH] mp, 105~106°C 元素分析値 $C_{16}H_{19}FN_5O_4$ 理論値 C, 50.79; H, 5.06; N, 22.21 実験値 C, 50.66; H, 5.16; N, 22.20 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -103.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
133		淡褐色プリズム状晶[i-PrOH] mp, 80~81.5°C 元素分析値 $C_{17}H_{20}FN_5O_5$ 理論値 C, 51.91; H, 5.12; N, 17.80 実験値 C, 51.91; H, 4.87; N, 17.75 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -98.6^\circ$ (c=0.1, DMSO)
134		淡黄色プリズム状晶[EtOH] mp, 99~101°C 元素分析値 $C_{18}H_{23}FN_5O_4$ 理論値 C, 53.20; H, 5.70; N, 20.68 実験値 C, 53.07; H, 5.68; N, 20.75 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -106.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
135		淡黄色液体 NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 1.50-1.70(2H, m), 1.80-2.00(2H, m), 2.57(2H, t, J=6Hz), 3.20-3.40(2H, m), 3.23(3H, s), 3.56(2H, t, J=6Hz), 3.65-3.85(4H, m), 3.67(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 4.12(1H, t, J=9Hz), 4.50-4.60(1H, m), 4.80-4.90(1H, m), 7.22(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.27(1H, t, J=9Hz), 7.54(1H, dd, J=13.5, 2.5Hz) IR ν (liq.) cm^{-1} : 1756, 2112 MS(m/z): 421(M^+) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -86.2^\circ$ (c=0.1, DMSO)
136		淡褐色プリズム状晶[i-PrOH] mp, 82~83°C 元素分析値 $C_{15}H_{16}FN_5O_5$ 理論値 C, 49.32; H, 4.41; N, 19.17 実験値 C, 49.05; H, 4.32; N, 19.18 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -103.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)

参考例 137

(R) - 3 - [4 - [4 - (5 - アジドメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル] ピペラジン - 1 - イル] プロピオン酸エチ

ル

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン 7.00 g 及びアクリル酸エチル 3.56 ml のエタノール 70 ml 溶液を、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、ラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ジエチルエーテル) で精製して、無色結晶 7.50 g を得た。イソプロパノールから再結晶して融点 82 ~ 83 °C の無色結晶を得た。

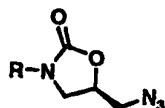
元素分析値 $C_{19}H_{25}FN_6O_4$

理論値 C, 54.28; H, 5.99; N, 19.99

実験値 C, 53.99; H, 5.88; N, 19.97

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 95.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)

参考例 137 と同様にして参考例 138 から 139 の化合物を得た。



参考例	R	物性 [再結晶溶媒]
138		淡褐色針状晶 [MeOH] mp. 110 ~ 112 °C 元素分析値 $C_{17}H_{20}FN_7O_2$ 理論値 C, 54.68; H, 5.40; N, 26.26 実験値 C, 54.65; H, 5.39; N, 26.04 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 114.8^\circ$ (c=0.1, DMSO)
139		無色針状晶 [AcOEt] mp. 130.5 ~ 131.5 °C 元素分析値 $C_{19}H_{26}FN_7O_3$ 理論値 C, 54.40; H, 6.25; N, 23.38 実験値 C, 54.37; H, 6.35; N, 23.20 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 100.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)

参考例 140

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [4 - (3 - フタルイ

ミドプロビル) ピペラジン-1-イル] フェニル] -2-オキソオキサゾリジン
 (R) -5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン 5.00 g 及び炭酸カリウム 2.16 g の無水 N, N-ジメチルホルムアミド 110 ml 懸濁液に、N-(3-プロモプロビル) フタルイミド 4.60 g を加え、外温 50℃ で 3 時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡褐色結晶 6.54 g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 153~154.5℃ の無色針状晶を得た。

元素分析値 $C_{25}H_{26}FN_7O_4$

理論値 C, 59.16; H, 5.16; N, 19.32

実験値 C, 58.99; H, 5.02; N, 19.29

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -95.3^\circ$ (c=0.1, DMSO)

参考例 140 と同様にして参考例 141 の化合物を得た。

参考例 141

(R) -5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-[4-(2-フタルイミドエチル) ピペラジン-1-イル] フェニル] -2-オキソオキサゾリジン

性状 淡黄色結晶 (再結晶溶媒: DMF-H₂O)

融点 210.5~212℃

元素分析値 $C_{24}H_{24}FN_7O_4$

理論値 C, 58.41; H, 4.90; N, 19.87

実験値 C, 58.04; H, 4.67; N, 19.72

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -95.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)

参考例 142

(R) -3-[4-[4-(3-アミノプロビル) ピペラジン-1-イル] -

3-フルオロフェニル]-5-アジドメチル-2-オキソオキサゾリジン

(R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-[4-(3-フタルイミドプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン

6.24 gのエタノール60 ml 溶液に、抱水ヒドラジン0.66 ml を加え4時間加熱還流した。反応液に水を加え、10%塩酸で酸性とし酢酸エチルで水層を洗浄した。水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、淡褐色液体4.35 gを得た。

NMRスペクトル(DMSO- d_6) δ ppm: 1.55(2H, quin, $J=7$ Hz), 2.37(2H, t, $J=7$ Hz), 2.51(4H, t, $J=4.5$ Hz), 2.62(2H, t, $J=7$ Hz), 2.99(4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.67(1H, dd, $J=13.5, 5.5$ Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.10(1H, t, $J=9$ Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.04(1H, t, $J=9$ Hz), 7.18(1H, dd, $J=9, 2.5$ Hz), 7.46(1H, dd, $J=15, 2.5$ Hz)

IRスペクトル ν (liq.) cm^{-1} : 1752, 2112

マスマスペクトル(m/z): 377(M^+)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -116.9^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例143

(R)-3-[4-[4-(3-アセチルアミノプロピル)ピペラジン-1-イル]-3-フルオロフェニル]-5-アジドメチル-2-オキソオキサゾリジン

(R)-3-[4-[4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-イル]-3-フルオロフェニル]-5-アジドメチル-2-オキソオキサゾリジン2.00 gのピリジン20 ml 溶液に氷冷攪拌下、無水酢酸1.50 ml を加え、同温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(アルミナ, 酢酸エチル \rightarrow 酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、淡褐色液体1.63 gを得た。

NMR スペクトル(DMSO- d_6) δ ppm : 1.57(2H, quin, $J=7.5$ Hz), 1.79(3H, s), 2.34(2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.51(4H, t, $J=5$ Hz), 2.99(4H, t, $J=5$ Hz), 3.00-3.10(2H, m), 3.67(1H, dd, $J=13.5, 5.5$ Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.10(1H, t, $J=9$ Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.05(1H, t, $J=9$ Hz), 7.18(1H, dd, $J=9, 2.5$ Hz), 7.46(1H, dd, $J=15, 2.5$ Hz), 7.68(1H, br-s)

マススペクトル(m/z) : 419(M^+)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -96.2^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 1 4 4

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [4 - (3 - メシルアミノプロピル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン

(R) - 3 - [4 - [4 - (3 - アミノプロピル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - フルオロフェニル] - 5 - アジドメチル - 2 - オキソオキサゾリジン 0.90 g の無水テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に氷冷攪拌下、メタンスルホニルクロリド 0.21 ml を加え、氷冷下 2 時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (アルミナ, 酢酸エチル : n-ヘプタン = 1 : 1) で精製し、淡褐色結晶 0.62 g を得た。

NMR スペクトル(DMSO- d_6) δ ppm : 1.65(2H, quin, $J=7$ Hz), 2.39(2H, t, $J=7$ Hz), 2.52(4H, t, $J=4.5$ Hz), 2.88(3H, s), 2.99(4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.00(2H, t, $J=7$ Hz), 3.67(1H, d, $J=13.5, 5.5$ Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.10(1H, t, $J=9$ Hz), 4.80-4.90(1H, m), 6.87(1H, t, $J=5.5$ Hz), 7.05(1H, t, $J=9$ Hz), 7.18(1H, dd, $J=9, 2.5$ Hz), 7.46(1H, dd, $J=14.5, 2.5$ Hz)

IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1} : 1734, 2112

マススペクトル(m/z) : 455(M^+)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -93.3^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 1 4 5

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (1 - オキシドチオモルホリン - 4 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン

メタ過ヨウ素酸ナトリウム 5.30 g の水 56 ml 溶液に、(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン 8.00 g のアセトニトリル 80 ml 及びメタノール 80 ml の混液を滴下し、18 時間室温攪拌した。反応液に水を加え、1, 2 - ジクロロエタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、淡褐色結晶 7.98 g を得た。イソプロパノールから再結晶して、融点 123.5 ~ 125 °C の無色プリズム状晶を得た。

元素分析値 $C_{14}H_{16}FN_5O_3S$

理論値 C, 47.58; H, 4.56; N, 19.82

実験値 C, 47.58; H, 4.56; N, 19.69

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -114.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)

参考例 146

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン 5.00 g の水 25 ml 及びアセトン 75 ml の懸濁液に、室温攪拌下、50% 4 - メチルモルホリン - N - オキシド水溶液 10 ml 及び四酸化オスミウム 3.77 g を加え、10 分間同温で攪拌した。反応液に水を加え、1, 2 - ジクロロエタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、淡褐色結晶 4.71 g を得た。アセトンから再結晶して融点 146 ~ 148 °C の淡褐色プリズム状晶を得た。

元素分析値 $C_{14}H_{16}FN_5O_4S$

理論値 C, 45.52; H, 4.37; N, 18.96

実験値 C, 45.63; H, 4.32; N, 18.84

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -108.8^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 147

(R) - 1 - [4 - [4 - (5 - アジドメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル] ピペラジン] カルボチオアミド

1) (R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン 5.00 g 及びトリエチルアミン 2.60 ml の無水テトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、氷冷下チオホスゲン 1.40 ml を滴下し、30 分間同温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、褐色結晶として、(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [4 - (4 - クロロチオカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン 4.32 g を得た。

2) 1) で得られた結晶 4.32 g の無水テトラヒドロフラン 43 ml 溶液を、室温下、アンモニアガスを通気しながら 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 1, 2 - ジクロロエタン : メタノール = 20 : 1) で精製し、淡褐色結晶 2.95 g を得た。

NMR スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm : 2.99 (4H, t, $J=5$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J=13.5, 5.5$ Hz), 3.70-3.80 (2H, m), 3.91 (4H, t, $J=5$ Hz), 4.11 (1H, t, $J=9$ Hz), 4.80-4.90 (1H, m), 7.09 (1H, t, $J=9$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=9, 2.5$ Hz), 7.39 (2H, br-s), 7.50 (1H, dd, $J=14.5, 2.5$ Hz)

IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1} : 1738, 2108, 3184, 3286, 3424

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -109.1^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 148

(R) - N, N - ジメチル - 1 - [4 - [4 - (5 - アジドメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル] ピペラジン] カルボチ

オアミド

参考例 147 の 1) の方法で得られた結晶 5.00 g の無水テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に室温下、50%ジメチルアミン水溶液 10 ml を加え、18 時間同温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水、エタノールで順次洗浄し、淡褐色結晶 4.25 g を得た。アセトニトリルから再結晶し、融点 160~162℃ の淡褐色プリズム状晶を得た。

元素分析値 $C_{17}H_{22}FN_7O_2S$

理論値 C, 50.11; H, 5.44; N, 24.06

実験値 C, 50.38; H, 5.44; N, 23.95

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -101.7^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 149

(R)-1-[4-[4-(5-アジドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン]チオカルボン酸O-メチル

参考例 147 の 1) の方法で得られた結晶 5.00 g のメタノール 50 ml 溶液を、60℃で30分間加熱攪拌した後、室温で1時間攪拌した。析出結晶をろ取後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡褐色結晶 4.00 g を得た。メタノールから再結晶し、融点 138~139℃ の淡褐色針状晶を得た。

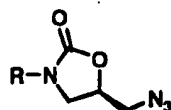
元素分析値 $C_{16}H_{19}FN_6O_3S$

理論値 C, 48.72; H, 4.86; N, 21.31

実験値 C, 48.79; H, 4.84; N, 20.94

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -105.4^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 149 と同様にして参考例 150 から 151 の化合物を得た。



参考例	R	物性〔再結晶溶媒〕
150		褐色結晶〔EtOH〕 mp, 122.5~125.5℃ 元素分析値 C ₁₇ H ₂₁ FN ₆ O ₃ S 理論値 C, 49.99; H, 5.18; N, 20.58 実験値 C, 50.16; H, 5.06; N, 20.54 比旋光度〔α〕 _D ²⁰ -104.5° (c=0.1, DMSO)
151		淡褐色結晶〔MeOH〕 mp, 122.5~124.5℃ 元素分析値 C ₁₈ H ₂₃ FN ₆ O ₃ S 理論値 C, 51.17; H, 5.49; N, 19.89 実験値 C, 51.09; H, 5.26; N, 19.78 比旋光度〔α〕 _D ²⁰ -100.3° (c=0.1, DMSO)

参考例 152

(R) - 1 - [4 - [4 - (5 - アジドメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル] ピペラジン] カルボジチオ酸メチル

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン 5.00 g 及びトリエチルアミン 2.20 ml の無水テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に、氷冷下二硫化炭素 2.00 ml を滴下し、室温で 18 時間攪拌した。氷冷下、さらにこの混合液にヨウ化メチル 1.00 ml を加え、30 分間同温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をエタノールで洗浄し無色結晶 5.96 g を得た。アセトニトリルから再結晶し、融点 139.5~140℃ の淡褐色プリズム状晶を得た。

元素分析値 C₁₆H₁₉FN₆O₂S₂

理論値 C, 46.81; H, 4.67; N, 20.47

実験値 C, 46.96; H, 4.68; N, 20.41

比旋光度 [α]_D²⁰-104.6° (c=0.1, DMSO)

参考例 153

(R) - N - メチル - 1 - [4 - [4 - (5 - アジドメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル] ピペラジン] カルボチオアミド

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン 3.00 g の無水テトラヒドロフラン 30 ml 溶液に、氷冷攪拌下、イソチオシアン酸メチル 0.71 ml を加え、1 時間同温で攪拌した。反応液に水を加え、析出結晶をろ取した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、無色結晶 3.63 g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 156.5 ~ 158 °C の無色針状晶を得た。

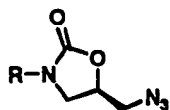
元素分析値 $C_{16}H_{20}FN_7O_2S$

理論値 C, 48.84; H, 5.12; N, 24.92

実験値 C, 48.70; H, 5.09; N, 24.88

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -111.7^\circ$ (c=0.1, DMSO)

参考例 153 と同様にして参考例 154 から 156 の化合物を得た。



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
154		無色プリズム状晶 [EtOH] mp, 174~175.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₂ FN ₇ O ₂ S 理論値 C, 50.11; H, 5.44; N, 24.06 実験値 C, 50.16; H, 5.28; N, 23.98 比旋光度 [α] _D ²⁰ -108.8° (c=0.1, DMSO)
155		無色結晶 [EtOH] mp, 172.5~174.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₄ FN ₇ O ₂ S 理論値 C, 51.29; H, 5.74; N, 23.26 実験値 C, 51.49; H, 5.72; N, 23.08 比旋光度 [α] _D ²⁰ -104.0° (c=0.1, DMSO)
156		無色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.68(2H, quin, J=7 Hz), 2.37(2H, t, J=7 Hz), 2.53(4H, t, J=5 Hz), 2.83(3H, d, J=4.5 Hz), 3.00(4H, t, J=5 Hz), 3.30-3.45(2H, m), 3.67(1H, dd, J=13.5, 5.5 Hz), 3.74(1H, dd, J=13.5, 3.5 Hz), 3.74(1H, dd, J=9.6 Hz), 4.11(1H, t, J=9 Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.05(1H, t, J=9 Hz), 7.18(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.31(1H, br-s), 7.37(1H, br-s), 7.46(1H, dd, J=15, 2.5 Hz) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 1764, 2104, 3240 比旋光度 [α] _D ²⁰ -89.8° (c=0.1, DMSO)

参考例 157

(R) - 3 - [4 - [4 - (5 - アジドメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル] ピペラジン - 1 - イル] プロピルイソチオシアネート

(R) - 3 - [4 - [4 - (3 - アミノプロピル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - フルオロフェニル] - 5 - アジドメチル - 2 - オキソオキサゾリジン 2.00 g 及びトリエチルアミン 0.74 ml の無水テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に、氷冷下二硫化炭素 0.64 ml を滴下し、5 時間同温で攪拌した。この混合液にクロロ炭酸エチル 0.51 ml を加え、更に 1.5 時間同温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒

を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，酢酸エチル）で精製し、褐色液体 0.85 g を得た。

NMR スペクトル(DMSO- d_6) δ ppm : 1.84(2H, quin, $J=6.5$ Hz), 2.43(2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.53(4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.00(4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.60-3.80(5H, m), 4.11(1H, t, $J=9$ Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.05(1H, t, $J=9$ Hz), 7.18(1H, dd, $J=9, 2.5$ Hz), 7.46(1H, dd, $J=14.5, 2.5$ Hz)

IR スペクトル ν (liq.) cm^{-1} : 1754, 2112, 2184

マススペクトル(m/z) : 419(M^+)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -89.1^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 158

(R)-N-[3-[4-[4-(5-アジドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン-1-イル]プロピル]チオカルバミド酸メチル

無水メタノール 25 ml 中に氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム 0.87 g を加えて室温で 30 分間攪拌した後、(R)-3-[4-[4-(5-アジドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン-1-イル]プロピルイソチオシアネート 4.56 g の無水メタノール-無水テトラヒドロフラン (2:1) 溶液 30 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に氷水及び 10%塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，酢酸エチル： n -ヘプタン=2:1）で精製し、褐色液体 4.32 g を得た。

NMR スペクトル(DMSO- d_6) δ ppm : 1.60-1.75(2H, m), 2.39(2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.53(4H, t, $J=5$ Hz), 3.02(4H, t, $J=5$ Hz), 3.40-3.50(2H, m), 3.65(1H, dd, $J=13.5, 5.5$ Hz), 3.72(1H, dd, $J=13.5, 3.5$ Hz), 3.74(1H, dd, $J=9, 6$ Hz), 3.87(3H, s), 4.10(1H, t, $J=9$ Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.03(1H, t, $J=9$ Hz), 7.17(1H, dd, $J=9, 2.5$ Hz), 7.41(1H, dd, $J=15.5,$

2.5Hz), 8.77(1H, br-s)

I R スペクトル ν (liq.) cm^{-1} : 1748, 2112, 3284

マススペクトル (m/z): 451 (M^+)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -85.5^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 159

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - オキシピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [4 - (1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン 1.45 g 及び p-トルエンスルホン酸 1.10 g のアセトン - 水 (1:1) 60 ml 懸濁液を、18 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 酢酸エチル : n-ヘプタン = 1:1) で精製し、無色結晶 1.20 g を得た。エタノールから再結晶し、融点 $99.5 \sim 101^\circ\text{C}$ の無色結晶を得た。

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_3$

理論値 C, 54.05; H, 4.84; N, 21.01

実験値 C, 54.02; H, 4.87; N, 21.18

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -118.4^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 160

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシイミノピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - オキシピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン 6.75 g, 塩酸ヒドロキシルアミン 1.55 g 及び酢酸ナトリウム 3.66 g のメタノール 135 ml 懸

濁液を、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、析出結晶をろ取した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡褐色結晶6.52gを得た。酢酸エチルから再結晶して、融点155~156°Cの無色プリズム状晶を得た。

元素分析値 $C_{15}H_{17}FN_6O_3$

理論値 C, 51.72; H, 4.92; N, 24.13

実験値 C, 51.72; H, 4.81; N, 24.22

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -131.7^\circ$ (c=0.1, DMSO)

参考例161

(R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-(4-チオベンゾイル
ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン

(R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン2.00g及びトリエチルアミン1.97mlの無水1,2-ジクロロエタン20ml溶液に、氷冷攪拌下、チオベンゾイルクロリド10.0gを滴下し、同温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、1,2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 酢酸エチル:n-ヘプタン=1:4)で精製し、緑色液体3.30gを得た。

NMRスペクトル($CDCl_3$) δ ppm: 3.04(2H, t, J=5Hz), 3.27(2H, t, J=5Hz), 3.59(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.71(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.76(2H, t, J=5Hz), 3.83(1H, dd, J=8.5, 6Hz), 4.05(1H, t, J=8.5Hz), 4.61(2H, t, J=5Hz), 4.75-4.80(1H, m), 6.94(1H, t, J=9Hz), 7.13(1H, d, J=9Hz), 7.30-7.40(5H, m), 7.48(1H, dd, J=14, 2.5Hz)

マススペクトル(m/z): 440(M^+)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -85.3^\circ$ (c=0.1, DMSO)

参考例162

(S)-5-アミノメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-

イル) フェニル] オキサゾリジン

(R) - 5 - アジドメチル - 2 - オキソ - 3 - [4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] オキサゾリジン 8.50 g 及びトリフェニルホスフィン 7.68 g の無水テトラヒドロフラン 130 ml 溶液を、室温で 15 時間攪拌した。さらに、この混合液に水 4.8 ml を加え、40 °C で 14 時間加熱攪拌した。冷後、反応液に水 100 ml を加え 10 % 塩酸で酸性とした後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を炭酸カリウムでアルカリ性とした後、ジクロロメタン - メタノール (30 : 1) の混液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し、無色結晶 6.88 g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 119.5 ~ 121 °C の無色結晶を得た。

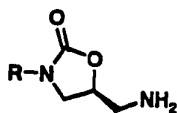
元素分析値 $C_{14}H_{19}N_3O_2S$

理論値 C, 57.31; H, 6.53; N, 14.32

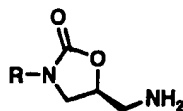
実験値 C, 57.36; H, 6.45; N, 14.06

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -35.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)

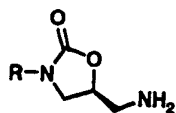
参考例 162 と同様にして参考例 163 から 212 の化合物を得た。



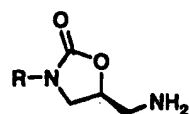
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
163		<p>淡褐色結晶</p> <p>NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.36(2H, br-s), 2.95-3.00(5H, m), 3.13(1H, dd, J=13.5, 4Hz), 3.20-3.30(2H, m), 3.70-3.80(2H, m), 3.83(1H, dd, J=8.5, 7Hz), 4.01(1H, t, J=8.5Hz), 4.60-4.70(1H, m), 7.03(1H, t, J=9Hz), 7.12(1H, dd, J=9, 2Hz), 7.54(1H, dd, J=14, 2Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm⁻¹: 1750, 3400</p> <p>MS(m/z): 327(M⁺)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -39.0° (c=0.1, DMSO)</p>
164		<p>無色プリズム状晶[EtOH]</p> <p>mp, 162~163°C</p> <p>元素分析値 C₁₄H₁₈FN₃O₄S</p> <p>理論値 C, 48.97; H, 5.28; N, 12.24</p> <p>実験値 C, 48.92; H, 5.28; N, 12.08</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -32.9° (c=0.1, DMSO)</p>
165		<p>無色結晶[AcOEt]</p> <p>mp, 100~101.5°C</p> <p>元素分析値 C₁₄H₁₈FN₃O₂</p> <p>理論値 C, 60.20; H, 6.50; N, 15.04</p> <p>実験値 C, 60.16; H, 6.44; N, 15.18</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -38.9° (c=0.1, DMSO)</p>
166		<p>淡褐色結晶[i-PrOH-i-Pr₂O]</p> <p>mp, 90~92°C</p> <p>元素分析値 C₁₆H₂₀FN₃O₂</p> <p>理論値 C, 61.42; H, 6.87; N, 14.32</p> <p>実験値 C, 61.16; H, 6.56; N, 14.40</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -36.1° (c=0.1, DMSO)</p>
167		<p>無色針状晶[AcOEt-i-Pr₂O]</p> <p>mp, 102~102.5°C</p> <p>元素分析値 C₁₈H₂₂FN₃O₃</p> <p>理論値 C, 59.43; H, 6.86; N, 12.99</p> <p>実験値 C, 59.13; H, 6.72; N, 12.89</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -35.0° (c=0.1, DMSO)</p>



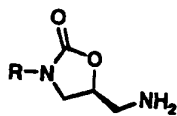
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
168		淡褐色結晶[i-PrOH] mp, 85~86.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₄ FN ₃ O ₃ 理論値 C, 60.52; H, 7.17; N, 12.45 実験値 C, 60.28; H, 7.42; N, 12.42 比旋光度 [α] _D ²⁰ -29.1° (c=0.1, DMSO)
169		無色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 111.5~113°C 元素分析値 C ₁₆ H ₂₂ FN ₃ O ₂ 理論値 C, 62.52; H, 7.21; N, 13.67 実験値 C, 62.43; H, 7.43; N, 13.59 比旋光度 [α] _D ²⁰ -35.9° (c=0.1, DMSO)
170		無色板状晶[i-PrOH] mp, 113~114°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₄ FN ₃ O ₂ 理論値 C, 63.53; H, 7.53; N, 13.07 実験値 C, 63.34; H, 7.84; N, 12.97 比旋光度 [α] _D ²⁰ -35.9° (c=0.1, DMSO)
171		淡褐色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.52(2H, br-s), 1.55-1.65(2H, m), 1.90-2.00(2H, m), 2.70-2.85(3H, m), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.15-3.25(2H, m), 3.27(3H, s), 3.40-3.50(1H, m), 3.45(2H, t, J=5Hz), 3.56(2H, t, J=5Hz), 3.81(1H, dd, J=9.6, 5Hz), 4.01(1H, t, J=9Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.05(1H, t, J=9Hz), 7.17(1H, dd, J=9.2, 5Hz), 7.46(1H, d, J=15.2, 5Hz) MS(m/z): 367(M ⁺) 比旋光度 [α] _D ²⁰ -30.1° (c=0.1, DMSO)
172		淡褐色結晶[AcOEt] mp, 105~106.5°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₈ FN ₃ O ₃ 理論値 C, 56.94; H, 6.14; N, 14.23 実験値 C, 56.68; H, 5.92; N, 14.00 比旋光度 [α] _D ²⁰ -36.1° (c=0.1, DMSO)



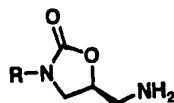
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
173		<p>褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.54(2H, br-s), 2.79(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.84(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.26(3H, s), 3.45(2H, t, J=4.5Hz), 3.53(2H, t, J=4.5Hz), 3.60-3.65(2H, m), 3.78(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 3.98(1H, t, J=8.5Hz), 4.05-4.15(2H, m), 4.35-4.45(1H, m), 4.50-4.60(1H, m), 6.57(1H, t, J=8.5Hz), 7.12(1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.38(1H, dd, J=14.5, 2Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1744, 3384</p> <p>MS(m/z): 339(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -27.9° (c=0.1, DMSO)</p>
174		<p>無色結晶[AcOEt-i-Pr₂O]</p> <p>mp, 87~87.5°C</p> <p>元素分析値 C₁₆H₂₂FN₃O₂</p> <p>理論値 C, 62.52; H, 7.21; N, 13.67</p> <p>実験値 C, 62.23; H, 7.28; N, 13.51</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -44.0° (c=0.1, DMSO)</p>
175		<p>無色無晶形固体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.27(3H, s), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.07(2H, br-s), 3.82(1H, dd, J=8.5, 6Hz), 4.02(1H, t, J=8.5Hz), 4.53-4.61(1H, m), 7.18(2H, d, J=8.5Hz), 7.43(2H, d, J=8.5Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm⁻¹: 1748, 3356</p> <p>MS(m/z): 206(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -38.1° (c=0.1, DMSO)</p>
176		<p>淡黄色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.60(2H, br-s), 2.19(3H, s), 2.22(3H, s), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 3.81(1H, dd, J=9.6Hz), 4.01(1H, t, J=9Hz), 4.50-4.60(1H, m), 7.11(1H, d, J=8.5Hz), 7.27(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.32(1H, d, J=2.5Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm⁻¹: 1730, 3420</p> <p>MS(m/z): 220(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -37.0° (c=0.1, DMSO)</p>



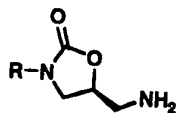
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
177		<p>淡黄色結晶</p> <p>NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.31(2H, br-s), 2.98(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.11(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.45(3H, s), 3.76(2H, t, J=4.5Hz), 3.82(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 4.00(1H, t, J=8.5Hz), 4.18(2H, t, J=4.5Hz), 4.60-4.70(1H, m), 7.00(1H, t, J=9Hz), 7.10-7.20(1H, m), 7.47(1H, dd, J=13, 3Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm⁻¹: 1746, 3328, 3396</p> <p>MS(m/z): 284(M⁺)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -33.0° (c=0.1, DMSO)</p>
178		<p>淡褐色針状晶 [AcOEt-i-Pr₂O]</p> <p>mp, 91.5~92°C</p> <p>元素分析値 C₁₂H₁₇N₃O₂</p> <p>理論値 C, 61.26; H, 7.28; N, 17.86</p> <p>実験値 C, 60.90; H, 7.16; N, 17.60</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -32.9° (c=0.1, DMSO)</p>
179		<p>赤褐色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.88(2H, br-s), 2.74(6H, s), 2.79(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 3.80(1H, dd, J=9.6, 6.1Hz), 4.00(1H, t, J=9Hz), 4.50-4.65(1H, m), 6.97(1H, t, J=8.5Hz), 7.16(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.44(1H, dd, J=15.5, 2.5Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm⁻¹: 1732, 3336, 3372</p> <p>MS(m/z): 253(M⁺)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -45.0° (c=0.1, DMSO)</p>
180		<p>無色結晶 [AcOEt-i-Pr₂O]</p> <p>mp, 51~52°C</p> <p>元素分析値 C₁₃H₁₈FN₃O₂</p> <p>理論値 C, 58.41; H, 6.79; N, 15.72</p> <p>実験値 C, 58.42; H, 6.78; N, 15.52</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -45.8° (c=0.1, DMSO)</p>



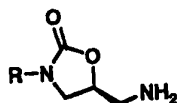
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
181		褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.99(6H, t, J=7.5 Hz), 1.55(2H, br-s), 2.80(1H, dd, J=14.5 Hz), 2.85(1H, dd, J=14.5 Hz), 3.11(4H, q, J=7.5 Hz), 3.81(1H, dd, J=9.6.5 Hz), 4.02(1H, t, J=9 Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.02(1H, t, J=9.5 Hz), 7.17(1H, dd, J=9.5, 2.5 Hz), 7.43(1H, dd, J=15.5, 2.5 Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1750, 3392 MS(m/z): 281(M ⁺) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -33.3° (c=0.1, DMSO)
182		無色プリズム状晶 [i-PrOH-n-Hexane] mp, 81~82.5°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ 理論値 C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37 実験値 C, 68.03; H, 7.53; N, 11.31 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -36.0° (c=0.1, DMSO)
183		淡褐色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.5 Hz), 2.15(2H, br-s), 2.68(4H, t, J=4.5 Hz), 2.80(1H, dd, J=13.5.5 Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5.5 Hz), 2.99(4H, t, J=4.5 Hz), 3.26(2H, s), 3.81(1H, dd, J=9.6.5 Hz), 4.02(1H, t, J=9 Hz), 4.11(2H, q, J=7.5 Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.05(1H, t, J=9 Hz), 7.18(1H, dd, J=9.2.5 Hz), 7.47(1H, dd, J=14.5, 2.5 Hz) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 1740, 3388 MS(m/z): 380(M ⁺) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -34.0° (c=0.1, DMSO)
184		無色結晶 [i-PrOH-i-Pr ₂ O] mp, 88~88.5°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₇ FN ₄ O ₄ 理論値 C, 57.85; H, 6.90; N, 14.20 実験値 C, 57.57; H, 7.15; N, 14.06 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -30.0° (c=0.1, DMSO)



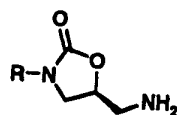
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
185		<p>淡褐色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.19(3H,t,J=7.5Hz), 1.71(2H,quin,J=7.5Hz), 1.71(2H,br-s), 2.31(2H,t,J=7.5Hz), 2.34(2H,t,J=7.5Hz), 2.50(4H,t,J=5Hz), 2.80(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.85(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.97(4H,t,J=5Hz), 3.81(1H,dd,J=9.6,5Hz), 4.01(1H,t,J=9Hz), 4.06(2H,q,J=7.5Hz), 4.55-4.65(1H,m), 7.03(1H,t,J=9Hz), 7.18(1H,dd,J=9,2.5Hz), 7.47(1H,dd,J=15.5,2.5Hz)</p> <p>MS(m/z): 408(M⁺)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -26.9° (c=0.1,DMSO)</p>
186		<p>無色プリズム状晶[i-PrOH]</p> <p>mp, 109~111°C</p> <p>元素分析値 C₁₈H₂₁FN₄O₄</p> <p>理論値 C, 54.54; H, 6.01; N, 15.90</p> <p>実験値 C, 54.31; H, 6.00; N, 15.83</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -29.7° (c=0.07,DMSO)</p>
187		<p>淡黄色結晶[i-PrOH]</p> <p>mp, 134~135°C</p> <p>元素分析値 C₁₈H₂₅FN₄O₄</p> <p>理論値 C, 56.83; H, 6.62; N, 14.73</p> <p>実験値 C, 56.86; H, 6.74; N, 14.66</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -35.0° (c=0.1,DMSO)</p>
188		<p>無色結晶[AcOEt-i-Pr₂O]</p> <p>mp, 138~139°C</p> <p>元素分析値 C₁₉H₂₇FN₄O₄</p> <p>理論値 C, 57.85; H, 6.90; N, 14.20</p> <p>実験値 C, 57.75; H, 7.14; N, 14.06</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -26.9° (c=0.1,DMSO)</p>



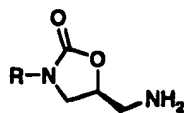
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
189		<p>淡黄色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.89(2H, br-s), 2.22(3H, s), 2.46(4H, t, J=5Hz), 2.79(1H, dd, J=14.5Hz), 2.84(1H, dd, J=14.5Hz), 2.98(4H, t, J=5Hz), 3.81(1H, dd, J=9.6Hz), 4.01(1H, t, J=9Hz), 4.54-4.61(1H, m), 7.03(1H, t, J=8.5Hz), 7.18(1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.46(1H, dd, J=15.5, 2Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm⁻¹: 1734, 3328, 3372</p> <p>MS(m/z): 308(M⁺)</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -34.0° (c=0.1, DMSO)</p>
190		<p>無色針状晶[AcOEt-i-Pr₂O]</p> <p>mp, 104~105.5°C</p> <p>元素分析値 C₁₆H₂₃FN₂O₂</p> <p>理論値 C, 59.61; H, 7.19; N, 17.38</p> <p>実験値 C, 59.46; H, 7.17; N, 17.37</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -37.0° (c=0.1, DMSO)</p>
191		<p>淡褐色結晶[AcOEt-i-Pr₂O]</p> <p>mp, 93~95°C</p> <p>元素分析値 C₁₇H₂₅FN₂O₂</p> <p>理論値 C, 60.70; H, 7.49; N, 16.65</p> <p>実験値 C, 60.47; H, 7.38; N, 16.55</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -37.9° (c=0.1, DMSO)</p>
192		<p>淡黄色結晶[i-PrOH-i-Pr₂O]</p> <p>mp, 98~100°C</p> <p>元素分析値 C₁₈H₂₇FN₂O₂·2/5H₂O</p> <p>理論値 C, 60.45; H, 7.83; N, 15.67</p> <p>実験値 C, 60.62; H, 7.81; N, 15.46</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -34.1° (c=0.1, DMSO)</p>



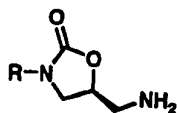
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
193		<p>淡黄褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.54-1.62(2H,m), 1.82(2H,br-s), 1.85-1.92(2H,m), 2.81(1H,dd,J=14.5Hz), 2.86(1H,dd,J=14.5Hz), 3.22-3.29(2H,m), 3.60(3H,s), 3.64-3.70(2H,m), 3.82(1H,dd,J=9.6Hz), 4.03(1H,t,J=9Hz), 4.45-4.52(1H,m), 4.57-4.63(1H,m), 7.22(1H,dd,J=9.2.5Hz), 7.25(1H,t,J=9Hz), 7.54(1H,dd,J=13.5,2.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 1688, 1748, 3368</p> <p>MS(m/z): 367(M^+)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -26.0° (c=0.1,DMSO)</p>
194		<p>無色プリズム状晶[AcOEt]</p> <p>mp, 119.5~122°C</p> <p>元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$</p> <p>理論値 C, 52.63; H, 5.40; N, 12.28</p> <p>実験値 C, 52.49; H, 5.29; N, 12.27</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -30.9° (c=0.1,DMSO)</p>
195		<p>淡黄色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.50-1.70(2H,m), 1.80-2.00(2H,m), 1.91(2H,br-s), 2.57(2H,t,J=6.5Hz), 2.81(1H,dd,J=13.5,5Hz), 2.86(1H,dd,J=13.5,5Hz), 3.20-3.40(2H,m), 3.23(3H,s), 3.56(2H,t,J=6.5Hz), 3.82(1H,dd,J=9.6Hz), 4.03(1H,t,J=9Hz), 4.45-4.55(1H,m), 4.55-4.65(1H,m), 7.22(1H,dd,J=9.2.5Hz), 7.25(1H,t,J=9Hz), 7.54(1H,dd,J=13.5,2.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 1634, 1750, 3464</p> <p>MS(m/z): 395(M^+)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -34.7° (c=0.1,DMSO)</p>



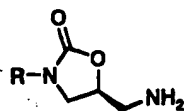
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
196		<p>淡褐色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 2.45-2.65(6H,m), 2.90-3.10(4H,m), 3.30-3.40(3H,m), 3.50-3.65(2H,m), 4.00-4.15(1H,m), 4.75-4.85(1H,m), 7.00(1H,t, J=9Hz), 7.10-7.25(2H,m), 7.35-7.55(4H,m)</p> <p>IR ν (KBr) cm^{-1}: 1712, 1750, 3424</p> <p>MS(m/z): 467(M^+)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20-30.0^\circ}$ ($c=0.1$, DMSO)</p>
197		<p>淡褐色無晶形固体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.57(2H,quin, J=7.5Hz), 1.62(2H,br-s), 1.79(3H,s), 2.34(2H,t, J=7.5Hz), 2.51(4H,t, J=5Hz), 2.80(1H,dd, J=13.5, 5Hz), 2.85(1H,dd, J=13.5, 5Hz), 2.98(4H,t, J=5Hz), 3.00-3.10(2H,m), 3.81(1H,dd, J=9.6, 5Hz), 4.01(1H,t, J=9Hz), 4.55-4.65(1H,m), 7.04(1H,t, J=9Hz), 7.18(1H,dd, J=9.2, 5Hz), 7.47(1H,dd, J=15.5, 2.5Hz), 7.68(1H,br-s)</p> <p>IR ν (KBr) cm^{-1}: 1724, 1744, 3304</p> <p>MS(m/z): 393(M^+)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20-28.9^\circ}$ ($c=0.1$, DMSO)</p>
198		<p>淡褐色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.65(2H,quin, J=7Hz), 1.77(2H,br-s), 2.39(2H,t, J=7Hz), 2.52(4H,t, J=4.5Hz), 2.80(1H,dd, J=13.5, 5Hz), 2.85(1H,dd, J=13.5, 5Hz), 2.88(3H,s), 2.98(4H,t, J=4.5Hz), 3.00(2H,t, J=7Hz), 3.81(1H,dd, J=9.6, 5Hz), 4.02(1H,t, J=9Hz), 4.55-4.65(1H,m), 6.87(1H,br-s), 7.04(1H,t, J=9Hz), 7.18(1H,dd, J=9.2, 5Hz), 7.47(1H,dd, J=14.5, 2.5Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm^{-1}: 1726, 3276</p> <p>MS(m/z): 429(M^+)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20-23.0^\circ}$ ($c=0.1$, DMSO)</p>



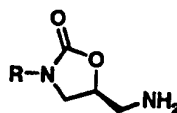
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
199		無色針状晶[i-PrOH] mp, 115.5~117°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₂ FN ₅ O ₂ 理論値 C, 58.78; H, 6.38; N, 20.16 実験値 C, 58.60; H, 6.38; N, 20.09 比旋光度 [α] _D ²⁰ -36.9° (c=0.1, DMSO)
200		無色結晶[AcOEt] mp, 142~144°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₈ FN ₅ O ₃ 理論値 C, 58.00; H, 7.17; N, 17.80 実験値 C, 57.82; H, 7.41; N, 17.59 比旋光度 [α] _D ²⁰ -27.9° (c=0.1, DMSO)
201		無色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.62(2H, br-s), 2.80(1H, dd, J=14.5Hz), 2.85(1H, dd, J=14.4.5Hz), 2.98(4H, t, J=5Hz), 3.82(1H, dd, J=9.6.5Hz), 3.90(4H, t, J=5Hz), 4.02(1H, t, J=9Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.08(1H, t, J=9Hz), 7.20(1H, dd, J=9.2.5Hz), 7.39(2H, br-s), 7.50(1H, dd, J=15.2.5Hz) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 1714, 3384 比旋光度 [α] _D ²⁰ -37.0° (c=0.1, DMSO)
202		無色結晶[DMF-H ₂ O] mp, 167.5~169.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₂ FN ₅ O ₂ S 理論値 C, 52.30; H, 6.03; N, 19.06 実験値 C, 52.13; H, 5.99; N, 19.08 比旋光度 [α] _D ²⁰ -47.0° (c=0.1, DMSO)



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
203		無色針状晶[CH ₃ CN] mp, 172.5~174°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₄ FN ₅ O ₂ S 理論値 C, 53.53; H, 6.34; N, 18.36 実験値 C, 53.37; H, 6.16; N, 18.11 比旋光度[α] _D ²⁰ -32.0° (c=0.1, DMSO)
204		無色結晶[MeOH] mp, 171~173°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₆ FN ₅ O ₂ S 理論値 C, 54.66; H, 6.63; N, 17.71 実験値 C, 54.53; H, 6.45; N, 17.37 比旋光度[α] _D ²⁰ -34.9° (c=0.1, DMSO)
205		無色プリズム状晶[MeOH] mp, 178~179.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₄ FN ₅ O ₂ S 理論値 C, 53.53; H, 6.34; N, 18.36 実験値 C, 53.54; H, 6.25; N, 18.19 比旋光度[α] _D ²⁰ -31.0° (c=0.1, DMSO)
206		淡褐色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.70(2H, br-s), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.95-3.10(4H, m), 3.81(1H, dd, J=9.6, 5Hz), 3.81-3.90(2H, m), 3.98(3H, s), 4.02(1H, t, J=9Hz), 4.10-4.20(2H, m), 4.55-4.65(1H, m), 7.08(1H, t, J=9Hz), 7.21(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.50(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 1730, 3388 MS(m/z): 368(M ⁺) 比旋光度[α] _D ²⁰ -29.1° (c=0.1, DMSO)
207		淡褐色鱗片状晶[H ₂ O] mp, 240~243.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S·HCl 理論値 C, 48.74; H, 5.77; N, 13.37 実験値 C, 48.57; H, 5.53; N, 13.27 比旋光度[α] _D ²⁰ -39.8° (c=0.1, DMSO)



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
208		<p>褐色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.67(2H, br-s), 1.71(2H, sex, J=7Hz), 2.79(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.90-3.10(4H, m), 3.75-3.90(3H, m), 4.02(1H, t, J=9Hz), 4.10-4.20(2H, m), 4.38(2H, t, J=7Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.08(1H, t, J=9Hz), 7.20(1H, d, J=9Hz), 7.50(1H, dd, J=14.5, 2Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm^{-1}: 1738, 3380</p> <p>MS(m/z): 396(M^+)</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ -28.9° (c=0.1, DMSO)</p>
209		<p>灰褐色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 2.61(3H, s), 3.11(4H, t, J=5Hz), 3.15-3.25(2H, m), 3.86(1H, dd, J=9.6, 5Hz), 4.15(1H, t, J=9Hz), 4.20-4.40(4H, m), 4.85-4.95(1H, m), 7.12(1H, t, J=9Hz), 7.19(1H, dd, J=9.2, 5Hz), 7.49(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz), 7.98(2H, br-s)</p> <p>IR ν (KBr) cm^{-1}: 1754, 3464</p> <p>MS(m/z): 384(M^+)</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ -36.8° (c=0.1, DMSO)</p>
210		<p>淡褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.68(2H, quin, J=7Hz), 2.37(2H, t, J=7Hz), 2.53(4H, t, J=4.5Hz), 2.80-2.90(2H, m), 2.83(3H, d, J=4.5Hz), 3.00(4H, t, J=4.5Hz), 3.38(2H, br-s), 3.81(1H, dd, J=9.6, 5Hz), 4.03(1H, t, J=9Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.04(1H, t, J=9Hz), 7.18(1H, dd, J=9.2, 5Hz), 7.32(1H, br-s), 7.39(1H, br-s), 7.47(1H, dd, J=15.5, 2.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 1740, 3308</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ -21.0° (c=0.1, DMSO)</p>



参考例	R	物性〔再結晶溶媒〕
211		<p>褐色無晶形固体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.55-1.80(4H, m), 2.38(2H, t, J=6.5Hz), 2.53(4H, t, J=5Hz), 2.83(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.87(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.01(4H, t, J=5Hz), 3.40-3.50(2H, m), 3.79(1H, dd, J=9, 6.5Hz), 3.87(3H, s), 4.01(1H, t, J=9Hz), 4.50-4.60(1H, m), 7.02(1H, t, J=9Hz), 7.17(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.42(1H, dd, J=15.5, 2.5Hz), 8.77(1H, br-s)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 1746, 3284</p> <p>MS(m/z): 425(M^+)</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -28.4° (c=0.1, DMSO)</p>
212		<p>黄色結晶 [CICH₂CH₂Cl-AcOEt]</p> <p>mp, 183~186°C</p> <p>元素分析値 C₂₁H₂₃FN₄O₂S·1/4H₂O</p> <p>理論値 C, 60.20; H, 5.65; N, 13.37</p> <p>実験値 C, 60.28; H, 5.50; N, 13.14</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -26.9° (c=0.1, DMSO)</p>

参考例 213

(S)-5-アミノメチル-3-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン・二塩酸塩

(S)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシイミノピペリジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン 4.70 g 及びラネーニッケル 4.70 ml の 10% アンモニアメタノール溶液 95 ml 懸濁液を、40°C、水素圧 30 気圧で 6 時間攪拌した。触媒を除去し、ろ液を減圧濃縮し、残渣にエタノール及び 33% 塩化水素エタノール溶液を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。析出結晶をろ取し、淡褐色結晶 5.66 g を得た。

NMR スペクトル(DMSO- d_6) δ ppm: 1.65-1.80(2H, m), 2.00-2.10(2H, m), 2.70-2.80(2H, m), 3.10-3.25(3H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.89(1H, dd, J=9, 6.5Hz), 4.15(1H, t, J=9Hz), 4.90-5.00(1H, m), 7.10(1H, t, J=9Hz), 7.17(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.45(1H, dd

, J=14.5, 2.5 Hz), 8.29 (3H, br-s), 8.47 (3H, br-s)

I R スペクトル ν (KBr) cm^{-1} : 1744, 3440

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -33.8^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

参考例 214

(R) - N - [2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル) フェニル] オキサゾリジン-5-イル] メチルイソチオシアネート

(S) - 5-アミノメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル) フェニル] オキサゾリジン 1.0 g のベンゼン 10 ml 及び N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml の混液に、トリエチルアミン 0.50 ml 及び二硫化炭素 0.20 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタン 10 ml 及びトリエチルアミン 0.50 ml を加え、この混合液中に氷冷攪拌下、クロロ炭酸エチル 0.35 ml を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え析出した結晶を濾取し、無色結晶 0.98 g を得た。N, N-ジメチルホルムアミド-水の混液から再結晶し、融点 $194.5 \sim 195.5^\circ\text{C}$ の無色結晶を得た。

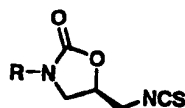
元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$

理論値 C, 53.71; H, 5.11; N, 12.53

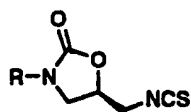
実験値 C, 53.53; H, 5.07; N, 12.54

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -151.8^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

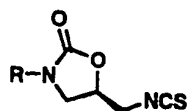
参考例 214 と同様にして参考例 215 から 264 の化合物を得た。



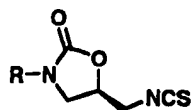
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
215		淡黄色柱状晶[CH ₃ CN] mp, 135.5~136.5°C 元素分析値 C ₁₅ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S ₂ 理論値 C, 50.97; H, 4.56; N, 11.89 実験値 C, 51.01; H, 4.60; N, 11.85 比旋光度[α] _D ²⁰ -151.9° (c=0.1, DMSO)
216		無色無晶形固体 NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.95-3.10(4H, m), 3.25-3.30(2H, m), 3.75-3.85(2H, m), 3.85-3.95(2H, m), 3.97(1H, dd, J=14.5, 5.5 Hz), 4.17(1H, t, J=9 Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.05-7.15(2H, m), 7.52(1H, d, J=13.5 Hz) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 1754, 2096 MS(m/z): 369(M ⁺) 比旋光度[α] _D ²⁰ -94.4° (c=0.1, DMSO)
217		黄色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 3.23(4H, t, J=5 Hz), 3.49(4H, t, J=5 Hz), 3.80(1H, dd, J=9.5, 5.5 Hz), 4.02(1H, dd, J=15.5, 5.5 Hz), 4.10(1H, dd, J=15.5, 3.5 Hz), 4.19(1H, t, J=9 Hz), 4.90-5.00(1H, m), 7.15-7.25(2H, m), 7.50(1H, dd, J=15.2 Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1754, 2100 MS(m/z): 385(M ⁺) 比旋光度[α] _D ²⁰ -123.3° (c=0.1, DMSO)
218		淡黄色結晶[i-PrOH] mp, 109.5~110°C 元素分析値 C ₁₅ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S 理論値 C, 56.06; H, 5.02; N, 13.08 実験値 C, 56.09; H, 5.32; N, 13.12 比旋光度[α] _D ²⁰ -166.3° (c=0.1, DMSO)
219		淡褐色結晶[i-PrOH] mp, 107~109°C 元素分析値 C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S 理論値 C, 57.30; H, 5.41; N, 12.53 実験値 C, 57.25; H, 5.63; N, 12.52 比旋光度[α] _D ²⁰ -154.2° (c=0.1, DMSO)



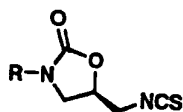
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
220		無色プリズム状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 118.5~120°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S 理論値 C, 55.88; H, 5.52; N, 11.50 実験値 C, 55.89; H, 5.58; N, 11.41 比旋光度[α] _D ²⁰ -146.6° (c=0.1, DMSO)
221		無色結晶[i-PrOH] mp, 114.5~116°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₂ FN ₃ O ₃ S 理論値 C, 56.98; H, 5.84; N, 11.07 実験値 C, 56.97; H, 5.88; N, 10.93 比旋光度[α] _D ²⁰ -136.4° (c=0.1, DMSO)
222		無色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 133.5~134.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S 理論値 C, 58.43; H, 5.77; N, 12.03 実験値 C, 58.39; H, 5.67; N, 11.95 比旋光度[α] _D ²⁰ -153.5° (c=0.1, DMSO)
223		無色針状晶[Toluene] mp, 94~95°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₂ FN ₃ O ₂ S 理論値 C, 59.48; H, 6.10; N, 11.56 実験値 C, 59.27; H, 6.12; N, 11.43 比旋光度[α] _D ²⁰ -147.9° (c=0.1, DMSO)
224		無色結晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 63~64°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₄ FN ₃ O ₄ S 理論値 C, 55.73; H, 5.91; N, 10.26 実験値 C, 55.64; H, 5.99; N, 10.27 比旋光度[α] _D ²⁰ -130.7° (c=0.1, DMSO)

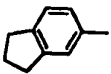
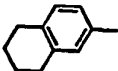
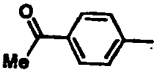
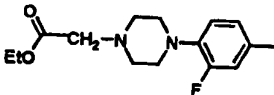
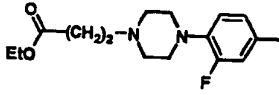
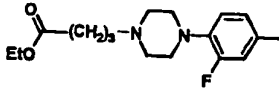


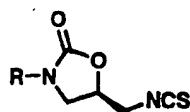
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
225		褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 3.24(3H, s), 3.60-3.70(2H, m), 3.75(1H, dd, J=9.5, 5.5 Hz), 3.95-4.20(5H, m), 4.25-4.35(1H, m), 4.85-4.95(1H, m), 6.59(1H, dd, J=10.5, 8.5 Hz), 7.12(1H, dd, J=8.5, 2 Hz), 7.36(1H, dd, J=14.5, 2 Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1754, 2100 MS(m/z): 337(M ⁺) 比旋光度[α] _D ²⁰ -129.3° (c=0.1, DMSO)
226		無色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 78.5~79.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₀ FN ₃ O ₄ S 理論値 C, 53.53; H, 5.29; N, 11.02 実験値 C, 53.47; H, 5.47; N, 10.93 比旋光度[α] _D ²⁰ -140.4° (c=0.1, DMSO)
227		無色結晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 128~129°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₀ FN ₃ O ₄ S 理論値 C, 58.43; H, 5.77; N, 12.03 実験値 C, 58.50; H, 5.97; N, 11.95 比旋光度[α] _D ²⁰ -153.8° (c=0.1, DMSO)
228		淡褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.28(3H, s), 3.79(1H, dd, J=9.5, 5.5 Hz), 4.04(1H, dd, J=15.5 Hz), 4.10(1H, dd, J=15.3 Hz), 4.19(1H, t, J=9 Hz), 4.90-4.96(1H, m), 7.20(2H, d, J=8.5 Hz), 7.43(2H, d, J=8.5 Hz) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1756, 2096 MS(m/z): 248(M ⁺) 比旋光度[α] _D ²⁰ -178.3° (c=0.1, DMSO)
229		無色プリズム状晶[i-PrOH] mp, 92~92.5°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S 理論値 C, 59.52; H, 5.38; N, 10.68 実験値 C, 59.54; H, 5.39; N, 10.65 比旋光度[α] _D ²⁰ -175.1° (c=0.1, DMSO)



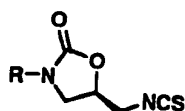
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
230		淡褐色結晶[AcOEt] mp, 71.5~73.5°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₅ FN ₂ O ₄ S 理論値 C, 51.53; H, 4.63; N, 8.58 実験値 C, 51.46; H, 4.56; N, 8.49 比旋光度[α] _D ²⁰ -137.7° (c=0.1, DMSO)
231		無色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 140.5~141.5°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S 理論値 C, 56.30; H, 5.45; N, 15.15 実験値 C, 56.45; H, 5.35; N, 14.95 比旋光度[α] _D ²⁰ -172.5° (c=0.1, DMSO)
232		淡黄色針状晶[i-PrOH] mp, 74.5~75°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S 理論値 C, 52.87; H, 4.78; N, 14.23 実験値 C, 52.81; H, 4.99; N, 14.18 比旋光度[α] _D ²⁰ -172.7° (c=0.1, DMSO)
233		無色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 78~79°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S 理論値 C, 54.35; H, 5.21; N, 13.58 実験値 C, 54.42; H, 5.30; N, 13.63 比旋光度[α] _D ²⁰ -177.5° (c=0.1, DMSO)
234		淡褐色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.00(6H, t, J=7.5Hz), 3.13(4H, q, J=7.5Hz), 3.78(1H, dd, J=9.5, 6Hz), 4.03(1H, dd, J=15.5, 5.5Hz), 4.11(1H, dd, J=15.5, 3.5Hz), 4.17(1H, t, J=9.5Hz), 4.90-5.00(1H, m), 7.04(1H, t, J=9Hz), 7.17(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.41(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz) MS(m/z): 323(M ⁺) 比旋光度[α] _D ²⁰ -162.3° (c=0.1, DMSO)



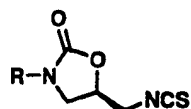
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
235		無色針状晶[AcOEt] mp, 103.5~104.5°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S 理論値 C, 61.29; H, 5.14; N, 10.21 実験値 C, 61.24; H, 5.13; N, 10.20 比旋光度[α] _D ²⁰ -172.7° (c=0.1, DMSO)
236		無色針状晶[i-PrOH] mp, 122.5~124°C 元素分析値 C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ S 理論値 C, 62.48; H, 5.59; N, 9.71 実験値 C, 62.49; H, 5.61; N, 9.65 比旋光度[α] _D ²⁰ -166.8° (c=0.1, DMSO)
237		淡黄色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.55(3H, s), 3.89(1H, dd, J=9.5, 5.5 Hz), 4.08(1H, dd, J=15, 5.5 Hz), 4.15(1H, dd, J=15, 3.5 Hz), 4.28(1H, t, J=9.5 Hz), 4.98-5.03(1H, m), 7.70(2H, d, J=9 Hz), 8.00(2H, d, J=9 Hz) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 1748, 2092 MS(m/z): 276(M ⁺) 比旋光度[α] _D ²⁰ -195.6° (c=0.1, DMSO)
238		淡褐色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 117~119°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₃ FN ₂ O ₄ S 理論値 C, 54.02; H, 5.49; N, 13.26 実験値 C, 54.30; H, 5.40; N, 13.00 比旋光度[α] _D ²⁰ -103.2° (c=0.1, DMSO)
239		淡黄色針状晶[i-PrOH] mp, 92.5~94°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₅ FN ₂ O ₄ S 理論値 C, 55.03; H, 5.77; N, 12.84 実験値 C, 54.84; H, 5.87; N, 12.71 比旋光度[α] _D ²⁰ -121.8° (c=0.1, DMSO)
240		無色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 95.5~97°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₇ FN ₂ O ₄ S 理論値 C, 55.98; H, 6.04; N, 12.44 実験値 C, 55.70; H, 5.76; N, 12.29 比旋光度[α] _D ²⁰ -108.3° (c=0.1, DMSO)



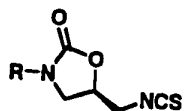
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
241		無色結晶[i-PrOH] mp, 102~103°C 元素分析値 C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S 理論値 C, 51.77; H, 4.86; N, 14.20 実験値 C, 51.77; H, 4.83; N, 14.10 比旋光度[α] _D ²⁰ -139.5° (c=0.1, DMSO)
242		淡黄色結晶[MeOH] mp, 110~112°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₃ FN ₄ O ₄ S·1/4H ₂ O 理論値 C, 53.45; H, 5.55; N, 13.12 実験値 C, 53.60; H, 5.46; N, 13.04 比旋光度[α] _D ²⁰ -123.9° (c=0.1, DMSO)
243		無色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 142~143.5°C 元素分析値 C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₄ S 理論値 C, 55.03; H, 5.77; N, 12.84 実験値 C, 54.96; H, 5.88; N, 12.79 比旋光度[α] _D ²⁰ -121.1° (c=0.1, DMSO)
244		無色プリズム状晶[THF-i-Pr ₂ O] mp, 127~127.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₉ FN ₄ O ₂ S 理論値 C, 54.84; H, 5.47; N, 15.99 実験値 C, 54.83; H, 5.41; N, 15.84 比旋光度[α] _D ²⁰ -159.0° (c=0.1, DMSO)
245		無色針状晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 86.5~87.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₁ FN ₄ O ₂ S 理論値 C, 56.03; H, 5.81; N, 15.37 実験値 C, 56.09; H, 5.76; N, 15.46 比旋光度[α] _D ²⁰ -151.2° (c=0.1, DMSO)
246		無色結晶[AcOEt-i-Pr ₂ O] mp, 93~94°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S 理論値 C, 57.12; H, 6.13; N, 14.80 実験値 C, 57.02; H, 6.13; N, 14.75 比旋光度[α] _D ²⁰ -141.6° (c=0.1, DMSO)



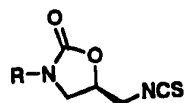
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
247		<p>淡黄色板状晶[i-PrOH] mp, 101~102°C 元素分析値 C₁₉H₂₅FN₄O₂S 理論値 C, 58.14; H, 6.42; N, 14.27 実験値 C, 58.06; H, 6.51; N, 14.16 比旋光度[α]_D²⁰-133.8° (c=0.1, DMSO)</p>
248		<p>黄褐色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.50-1.70(2H, m), 1.85-1.95(2H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.60(3H, s), 3.60-3.70(2H, m), 3.79(1H, dd, J=9.6 Hz), 4.02(1H, dd, J=15.5, 5.5 Hz), 4.11(1H, dd, J=15.5, 3.5 Hz), 4.19(1H, t, J=9 Hz), 4.45-4.55(1H, m), 4.90-5.00(1H, m), 7.22(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.26(1H, t, J=9 Hz), 7.52(1H, dd, J=13.5, 2.5 Hz) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1696, 1758, 2096 MS(m/z): 409(M⁺) 比旋光度[α]_D²⁰-108.0° (c=0.1, DMSO)</p>
249		<p>無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 121~122°C 元素分析値 C₁₆H₁₆FN₂O₃S 理論値 C, 50.39; H, 4.23; N, 11.02 実験値 C, 50.29; H, 4.20; N, 10.87 比旋光度[α]_D²⁰-133.1° (c=0.1, DMSO)</p>
250		<p>無色無晶形固体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.50-1.70(2H, m), 1.80-2.00(2H, m), 2.57(2H, t, J=6.5 Hz), 3.20-3.40(2H, m), 3.23(3H, s), 3.56(2H, t, J=6.5 Hz), 3.65-3.75(1H, m), 3.80(2H, dd, J=9.6 Hz), 4.03(1H, dd, J=15.5, 5.5 Hz), 4.10(1H, dd, J=15.3 Hz), 4.19(1H, t, J=9 Hz), 4.50-4.60(1H, m), 4.90-5.00(1H, m), 7.22(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.27(1H, t, J=9 Hz), 7.52(1H, dd, J=13.5, 2.5 Hz) IR ν (KBr) cm⁻¹: 1756, 2120 MS(m/z): 437(M⁺) 比旋光度[α]_D²⁰-113.5° (c=0.1, DMSO)</p>



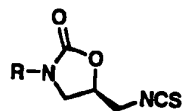
参考例	R	物性[再結晶溶媒]
251		<p>黄色結晶[DMF-H₂O] mp. 209~211°C 元素分析値 C₂₅H₂₄FN₅O₄S 理論値 C, 58.93; H, 4.75; N, 13.74 実験値 C, 58.85; H, 4.68; N, 13.65 比旋光度[α]_D²⁰-117.9° (c=0.1, DMSO)</p>
252		<p>淡褐色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.55-1.65(2H, m), 1.79(3H, s), 2.30-2.40(2H, m), 2.40-2.50(4H, m), 2.90-3.00(4H, m), 3.00-3.10(2H, m), 3.45-3.55(2H, m), 3.79(1H, dd, J=9.6, 5Hz), 4.13(1H, t, J=9Hz), 4.85-4.95(1H, m), 7.04(1H, t, J=9Hz), 7.18(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.47(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz), 7.70(1H, br-s) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1746 比旋光度[α]_D²⁰-66.8° (c=0.1, DMSO)</p>
253		<p>無色結晶[AcOEt] mp. 103.5~105.5°C 元素分析値 C₁₈H₂₀FN₅O₂S 理論値 C, 55.51; H, 5.18; N, 17.98 実験値 C, 55.45; H, 5.11; N, 17.89 比旋光度[α]_D²⁰-146.3° (c=0.1, DMSO)</p>
254		<p>淡褐色結晶 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 2.50-2.70(4H, m), 2.82(3H, s), 2.90-3.10(4H, m), 2.98(3H, s), 3.78(1H, dd, J=9.5, 6Hz), 4.02(1H, dd, J=15.5, 5Hz), 4.10(1H, dd, J=15.3, 5Hz), 4.17(1H, t, J=9.5Hz), 4.90-5.00(1H, m), 7.05(1H, t, J=9Hz), 7.19(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.45(1H, dd, J=15, 2.5Hz) IR ν (KBr) cm⁻¹: 1630, 1762, 2132 MS(m/z): 435(M⁺) 比旋光度[α]_D²⁰-108.1° (c=0.1, DMSO)</p>



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
255		淡褐色結晶[CH ₃ CN] mp, 174~175.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S ₂ 理論値 C, 49.86; H, 4.92; N, 17.10 実験値 C, 49.97; H, 4.81; N, 16.94 比旋光度[α] _D ²⁰ -125.7° (c=0.1, DMSO)
256		淡褐色結晶[CH ₃ CN] mp, 233~235°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₂ FN ₅ O ₂ S ₂ 理論値 C, 51.05; H, 5.24; N, 16.54 実験値 C, 51.08; H, 5.18; N, 16.36 比旋光度[α] _D ²⁰ -121.8° (c=0.1, DMSO)
257		無色結晶[ClCH ₂ CH ₂ Cl] mp, 183.5~185.5°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₄ FN ₅ O ₂ S ₂ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 51.10; H, 5.64; N, 15.68 実験値 C, 51.24; H, 5.48; N, 15.42 比旋光度[α] _D ²⁰ -118.1° (c=0.1, DMSO)
258		無色結晶[CH ₃ CN] mp, 197~198.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₂ FN ₅ O ₂ S ₂ 理論値 C, 51.05; H, 5.24; N, 16.54 実験値 C, 51.23; H, 5.19; N, 16.65 比旋光度[α] _D ²⁰ -119.3° (c=0.1, DMSO)
259		無色結晶[AcOEt] mp, 132~133°C 元素分析値 C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O ₃ S ₂ 理論値 C, 49.74; H, 4.67; N, 13.65 実験値 C, 49.87; H, 4.74; N, 13.44 比旋光度[α] _D ²⁰ -115.6° (c=0.1, DMSO)



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
260		<p>淡黄色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.30(3H, t, J=6.5 Hz), 3.00-3.10(4H, m), 3.79(1H, dd, J=9.6 Hz), 3.82-3.88(2H, m), 4.02(1H, dd, J=15.5 Hz), 4.12(1H, dd, J=15.4 Hz), 4.10-4.15(2H, m), 4.18(1H, t, J=9 Hz), 4.47(2H, q, J=6.5 Hz), 4.90-5.00(1H, m), 7.10(1H, t, J=9 Hz), 7.21(1H, d, J=9 Hz), 7.50(1H, d, J=14.5 Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm^{-1}: 1748, 2228</p> <p>MS(m/z): 424(M^+)</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ -131.4° (c=0.1, DMSO)</p>
261		<p>淡褐色結晶[AcOEt]</p> <p>mp, 156~158°C</p> <p>元素分析値 $C_{19}H_{23}FN_4O_3S_2$</p> <p>理論値 C, 52.04; H, 5.29; N, 12.78</p> <p>実験値 C, 52.32; H, 5.29; N, 12.70</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ -121.6° (c=0.1, DMSO)</p>
262		<p>淡褐色結晶[AcOEt-i-Pr₂O]</p> <p>mp, 138~140°C</p> <p>元素分析値 $C_{17}H_{19}FN_4O_2S_3$</p> <p>理論値 C, 47.87; H, 4.49; N, 13.13</p> <p>実験値 C, 47.75; H, 4.59; N, 12.84</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ -110.4° (c=0.1, DMSO)</p>
263		<p>淡褐色結晶[AcOEt-i-Pr₂O]</p> <p>mp, 113~115°C</p> <p>元素分析値 $C_{17}H_{17}FN_4O_2S_2$</p> <p>理論値 C, 52.02; H, 4.37; N, 14.28</p> <p>実験値 C, 51.82; H, 4.46; N, 14.00</p> <p>比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ -125.4° (c=0.1, DMSO)</p>



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
264		黄色無晶形固体 NMR(CDCl ₃) δ ppm: 3.04(2H, t, J=5Hz), 3.27(2H, t, J=5Hz), 3.76(2H, t, J=5Hz), 3.80-3.90(2H, m), 3.96(1H, dd, J=15, 5Hz), 4.15(1H, t, J=9Hz), 4.60(2H, t, J=5Hz), 4.80-4.85(1H, m), 6.95(1H, t, J=9Hz), 7.13(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.30-7.40(5H, m), 7.46(1H, dd, J=14, 2.5Hz) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 1754, 2080 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -106.6° (c=0.1, DMSO)

参考例 265

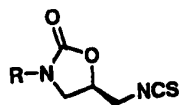
(R) - 1 - [4 - [2 - フルオロ - 4 - (5 - イソチオシアナトメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) フェニル] ピペラジン] カルボチオアミド 1, 1' - チオカルボニルジイミダゾール 0.79 g 及びトリエチルアミン 0.52 ml の 1, 2 - ジクロロエタン 20 ml 溶液に、氷冷下、(R) - 1 - [4 - [4 - (5 - アミノメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル] ピペラジン] カルボチオアミド 1.20 g を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水及び 1, 2 - ジクロロエタンを加え、不溶物を除去した後、1, 2 - ジクロロエタン層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 1, 2 - ジクロロエタン: メタノール = 20 : 1) で精製し、黄色結晶 0.25 g を得た。

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm: 2.99(4H, t, J=5Hz), 3.79(1H, dd, J=9.5, 5.5Hz), 3.90(4H, t, J=5Hz), 4.02(1H, dd, J=15, 5.5Hz), 4.10(1H, dd, J=15, 4Hz), 4.18(1H, t, J=9Hz), 4.90-5.00(1H, m), 7.09(1H, t, J=9Hz), 7.20(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.39(2H, br-s), 7.48(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz)

IR スペクトル ν (KBr) cm⁻¹: 1746, 2220

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -130.4° (c=0.1, DMSO)

参考例 265 と同様にして参考例 266 から 267 の化合物を得た。



参考例	R	物性[再結晶溶媒]
266		<p>淡黄色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.69(2H, quin, J=7 Hz); 2.42(2H, t, J=7 Hz), 2.58(4H, s), 2.82(3H, d, J=4.5 Hz), 3.02(4H, s), 3.35-3.45(2H, m), 3.78(1H, dd, J=9, 6 Hz), 4.02(1H, dd, J=15, 5 Hz), 4.11(1H, dd, J=15, 3.5 Hz), 4.18(1H, t, J=9 Hz), 4.90-5.00(1H, m), 7.06(1H, t, J=9 Hz), 7.19(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.32(1H, br-s), 7.39(1H, br-s), 7.46(1H, dd, J=14.5, 2.5 Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm^{-1}: 1744, 2088, 3280</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -44.0° (c=0.1, DMSO)</p>
267		<p>橙色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.60-1.80(2H, m), 2.39(2H, t, J=6.5 Hz), 2.53(4H, t, J=5 Hz), 3.02(4H, t, J=5 Hz), 3.40-3.50(2H, m), 3.77(1H, dd, J=9, 6 Hz), 3.87(3H, s), 3.99(1H, dd, J=15, 5 Hz), 4.07(1H, dd, J=15, 3.5 Hz), 4.17(1H, t, J=9 Hz), 4.85-4.95(1H, m), 7.03(1H, t, J=9 Hz), 7.17(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.41(1H, dd, J=15.5, 2.5 Hz), 8.77(1H, br-s)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 1752, 2088, 3296</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -67.5° (c=0.1, DMSO)</p>

実施例 1

(S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチルチオカルバミド酸O-メチル

無水メタノール44ml中に氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム0.53gを加えて室温で30分間攪拌した後、(R)-N-[3-[3-フルオロ-4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチルイソチオシアネート4.41gを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に氷水及び10%塩酸を加えて中和し、析出結晶を濾取し、淡褐色結晶4.68gを得た。エタノールから再結晶し、融点141.5~143℃の淡褐色結晶を得た。

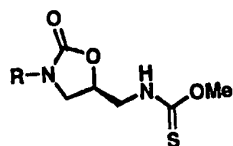
元素分析値 $C_{16}H_{20}FN_3O_3S_2$

理論値 C, 49.85; H, 5.23; N, 10.90

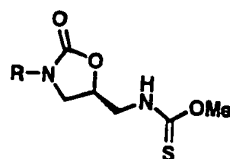
実験値 C, 49.58; H, 5.05; N, 10.82

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -25.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)

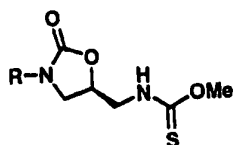
実施例1と同様にして実施例2から60の化合物を得た。



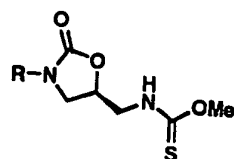
実施例	R	物性[再結晶溶媒]
2		無色プリズム状晶[CH ₃ CN] mp, 206~207°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₄ S ₂ 理論値 C, 47.87; H, 5.02; N, 10.47 実験値 C, 48.04; H, 5.00; N, 10.51 比旋光度[α] _D ²⁰ -25.0° (c=0.1, DMSO)
3		黄色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 3.19(4H, t, J=5.5 Hz), 3.51(4H, t, J=5.5 Hz), 3.80-3.90(3H, m), 3.92(3H, s), 4.10(1H, t, J=9 Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.15-7.25(2H, m), 7.43(1H, dd, J=13.5, 2.5 Hz), 9.10(1H, br-s) MS(m/z): 417(M ⁺) 比旋光度[α] _D ²⁰ -23.9° (c=0.1, DMSO)
4		淡褐色結晶[EtOH] mp, 147~148.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₃ S 理論値 C, 54.38; H, 5.70; N, 11.89 実験値 C, 54.27; H, 5.75; N, 11.91 比旋光度[α] _D ²⁰ -26.9° (c=0.1, DMSO)
5		無色結晶[EtOH] mp, 131~133°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂ 理論値 C, 52.29; H, 5.76; N, 11.43 実験値 C, 52.24; H, 5.76; N, 11.43 比旋光度[α] _D ²⁰ -24.1° (c=0.1, DMSO)
6		淡褐色結晶[i-PrOH] mp, 117~118°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₂ FN ₃ O ₃ S 理論値 C, 55.57; H, 6.03; N, 11.44 実験値 C, 55.35; H, 6.24; N, 11.33 比旋光度[α] _D ²⁰ -29.1° (c=0.1, DMSO)



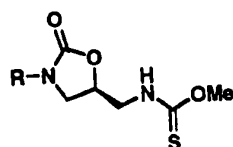
実施例	R	物性[再結晶溶媒]
7		淡褐色針状晶[i-PrOH] mp, 124.5~125.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₃ S 理論値 C, 56.67; H, 6.34; N, 11.02 実験値 C, 56.55; H, 6.50; N, 10.82 比旋光度[α] _D ²⁰ -29.0° (c=0.1, DMSO)
8		淡褐色針状晶[i-PrOH] mp, 135~136°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₃ S 理論値 C, 56.67; H, 6.34; N, 11.02 実験値 C, 56.67; H, 6.24; N, 10.91 比旋光度[α] _D ²⁰ -25.9° (c=0.1, DMSO)
9		無色結晶[i-PrOH] mp, 112~114°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₆ FN ₃ O ₃ S 理論値 C, 57.70; H, 6.63; N, 10.62 実験値 C, 57.70; H, 6.74; N, 10.53 比旋光度[α] _D ²⁰ -24.1° (c=0.1, DMSO)
10		無色針状晶[i-PrOH] mp, 112~113.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₄ S 理論値 C, 54.39; H, 6.09; N, 10.57 実験値 C, 54.19; H, 6.21; N, 10.47 比旋光度[α] _D ²⁰ -24.1° (c=0.1, DMSO)
11		無色結晶[i-PrOH] mp, 138~140°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₆ FN ₃ O ₄ S 理論値 C, 55.46; H, 6.37; N, 10.21 実験値 C, 55.65; H, 6.58; N, 10.15 比旋光度[α] _D ²⁰ -32.9° (c=0.1, DMSO)
12		淡褐色結晶[i-PrOH] mp, 99~100.5°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₈ FN ₃ O ₅ S 理論値 C, 54.41; H, 6.39; N, 9.52 実験値 C, 54.20; H, 6.50; N, 9.50 比旋光度[α] _D ²⁰ -23.9° (c=0.1, DMSO)



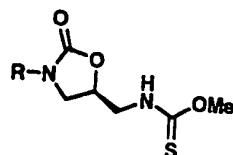
実施例	R	物性[再結晶溶媒]
13		無色針状晶[i-PrOH] mp, 110~112°C 元素分析値 C ₁₆ H ₂₀ FN ₃ O ₄ S 理論値 C, 52.02; H, 5.46; N, 11.37 実験値 C, 52.02; H, 5.42; N, 11.27 比旋光度 [α] _D ²⁰ -27.0° (c=0.1, DMSO)
14		淡褐色針状晶[i-PrOH] mp, 79~80°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₅ S 理論値 C, 52.29; H, 5.85; N, 10.16 実験値 C, 52.20; H, 5.66; N, 10.19 比旋光度 [α] _D ²⁰ -25.0° (c=0.1, DMSO)
15		淡黄色結晶[i-PrOH-i-Pr ₂ O] mp, 119.5~121.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S 理論値 C, 53.39; H, 6.06; N, 14.65 実験値 C, 53.20; H, 5.94; N, 14.50 比旋光度 [α] _D ²⁰ -30.1° (c=0.1, DMSO)
16		淡褐色結晶[i-PrOH] mp, 122~123°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S 理論値 C, 54.53; H, 6.36; N, 14.13 実験値 C, 54.29; H, 6.10; N, 14.02 比旋光度 [α] _D ²⁰ -19.1° (c=0.1, DMSO)
17		淡褐色針状晶[i-PrOH] mp, 128.5~129.5°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S 理論値 C, 55.59; H, 6.63; N, 13.65 実験値 C, 55.36; H, 6.57; N, 13.57 比旋光度 [α] _D ²⁰ -25.0° (c=0.1, DMSO)
18		淡褐色針状晶[i-PrOH] mp, 118.5~120°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₉ FN ₄ O ₃ S 理論値 C, 56.58; H, 6.89; N, 13.20 実験値 C, 56.50; H, 7.03; N, 13.14 比旋光度 [α] _D ²⁰ -22.0° (c=0.1, DMSO)



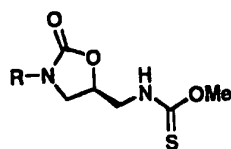
実施例	R	物性[再結晶溶媒]
19		無色針状晶[i-PrOH] mp, 153.5~155°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S 理論値 C, 53.83; H, 6.24; N, 11.96 実験値 C, 53.83; H, 6.17; N, 11.85 比旋光度 [α] _D ²⁰ -14.0° (c=0.1, DMSO)
20		無色針状晶[i-PrOH] mp, 147.5~149°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₅ FN ₄ O ₅ S 理論値 C, 51.81; H, 5.72; N, 12.72 実験値 C, 51.76; H, 5.59; N, 12.53 比旋光度 [α] _D ²⁰ -22.0° (c=0.1, DMSO)
21		無色針状晶[i-PrOH] mp, 126~127°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₇ FN ₄ O ₅ S 理論値 C, 52.85; H, 5.99; N, 12.33 実験値 C, 52.82; H, 5.75; N, 12.22 比旋光度 [α] _D ²⁰ -24.0° (c=0.1, DMSO)
22		淡黄色結晶[i-PrOH-i-Pr ₂ O] mp, 98~99°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S 理論値 C, 53.83; H, 6.24; N, 11.96 実験値 C, 53.75; H, 6.26; N, 11.93 比旋光度 [α] _D ²⁰ -19.1° (c=0.1, DMSO)
23		無色針状晶[i-PrOH] mp, 97~98°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S 理論値 C, 53.83; H, 6.24; N, 11.96 実験値 C, 53.77; H, 6.34; N, 11.89 比旋光度 [α] _D ²⁰ -16.0° (c=0.1, DMSO)
24		無色結晶[i-PrOH-i-Pr ₂ O] mp, 114~116°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₃ FN ₄ O ₅ S 理論値 C, 50.69; H, 5.44; N, 13.14 実験値 C, 50.85; H, 5.53; N, 12.88 比旋光度 [α] _D ²⁰ -26.1° (c=0.1, DMSO)



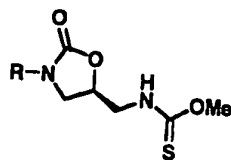
実施例	R	物性[再結晶溶媒]
25		<p>淡赤褐色結晶[i-PrOH] mp, 157~160°C 元素分析値 C₂₀H₂₇FN₄O₅S 理論値 C, 52.85; H, 5.99; N, 12.33 実験値 C, 52.60; H, 6.20; N, 12.27 比旋光度 [α]_D²⁰ -17.0° (c=0.1, DMSO)</p>
26		<p>淡褐色結晶[i-PrOH] mp, 173~174°C 元素分析値 C₂₁H₃₀FN₅O₄S 理論値 C, 53.95; H, 6.47; N, 14.98 実験値 C, 53.72; H, 6.78; N, 14.71 比旋光度 [α]_D²⁰ -21.0° (c=0.1, DMSO)</p>
27		<p>淡黄色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.57(2H, quin, J=7.5Hz), 1.79(3H, s), 2.34(2H, t, J=7.5Hz), 2.50(4H, t, J=4.5Hz), 2.98(4H, t, J=4.5Hz), 3.00-3.10(2H, m), 3.45-3.55(2H, m), 3.75-3.85(1H, m), 3.89(3H, s), 4.11(1H, t, J=9Hz), 4.85-4.95(1H, m), 7.03(1H, t, J=9Hz), 7.17(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.46(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz), 7.68(1H, br-s), 8.39(1H, br-s) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1748, 3304 比旋光度 [α]_D²⁰ -50.6° (c=0.1, DMSO)</p>
28		<p>無色結晶[i-PrOH] mp, 115~117°C 元素分析値 C₁₉H₂₄FN₅O₃S 理論値 C, 54.14; H, 5.74; N, 16.62 実験値 C, 54.08; H, 5.93; N, 16.51 比旋光度 [α]_D²⁰ -24.0° (c=0.1, DMSO)</p>
29		<p>淡褐色結晶[DMF-H₂O] mp, 193.5~195°C 元素分析値 C₂₆H₂₈FN₅O₅S 理論値 C, 57.66; H, 5.21; N, 12.93 実験値 C, 57.64; H, 5.20; N, 12.77 比旋光度 [α]_D²⁰ -19.1° (c=0.1, DMSO)</p>



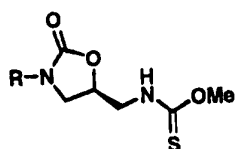
実施例	R	物性[再結晶溶媒]
30		無色結晶[i-Pr ₂ O] mp, 102.5~103.5°C 元素分析値 C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S 理論値 C, 55.70; H, 5.75; N, 9.99 実験値 C, 55.86; H, 6.02; N, 9.89 比旋光度[α] _D ²⁰ -33.9° (c=0.1, DMSO)
31		無色針状晶[i-PrOH] mp, 108~110°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ S 理論値 C, 57.12; H, 6.16; N, 9.52 実験値 C, 57.29; H, 6.38; N, 9.51 比旋光度[α] _D ²⁰ -32.0° (c=0.1, DMSO)
32		淡黄色針状晶[i-PrOH] mp, 146.5~148.5°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ S 理論値 C, 54.53; H, 5.23; N, 9.08 実験値 C, 54.51; H, 5.11; N, 9.05 比旋光度[α] _D ²⁰ -45.0° (c=0.1, DMSO)
33		淡褐色結晶[i-PrOH] mp, 149~150°C 元素分析値 C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ S 理論値 C, 54.35; H, 6.19; N, 13.58 実験値 C, 54.54; H, 6.14; N, 13.45 比旋光度[α] _D ²⁰ -24.0° (c=0.1, DMSO)
34		淡黄色液体 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.77(6H, s), 3.75-3.85(3H, m), 3.92(3H, s), 4.06(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 6.95(1H, t, J=9Hz), 7.13(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.40(1H, dd, J=15.5, 2.5Hz), 9.10(1H, br-s) IR ν (liq.) cm ⁻¹ : 1754, 3268 MS(m/z): 327(M ⁺) 比旋光度[α] _D ²⁰ -38.1° (c=0.1, DMSO)



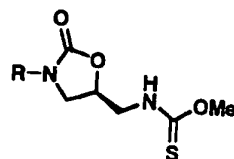
実施例	R	物性[再結晶溶媒]
35		<p>淡褐色針状晶[i-PrOH] mp, 91~92°C 元素分析値 C₁₅H₂₀FN₃O₃S 理論値 C, 52.77; H, 5.90; N, 12.31 実験値 C, 52.83; H, 6.16; N, 12.26 比旋光度 [α]_D²⁰ -25.1° (c=0.1, DMSO)</p>
36		<p>淡褐色液体 NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.01(6H, t, J=7Hz), 3.13(4H, q, J=7Hz), 3.70-3.85(3H, m), 3.92(3H, s), 4.09(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.01(1H, t, J=9Hz), 7.10-7.20(1H, m), 7.36(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz), 9.10(1H, br-s) IR ν (liq.) cm⁻¹: 1378, 1460 MS(m/z): 355(M⁺) 比旋光度 [α]_D²⁰ -35.8° (c=0.1, DMSO)</p>
37		<p>無色針状晶[EtOH] mp, 101~102°C 元素分析値 C₁₅H₁₉FN₂O₃S 理論値 C, 50.27; H, 5.34; N, 7.82 実験値 C, 50.22; H, 5.36; N, 7.81 比旋光度 [α]_D²⁰ -33.0° (c=0.1, DMSO)</p>
38		<p>淡褐色プリズム状晶[i-PrOH] mp, 134~135°C 元素分析値 C₁₅H₁₈N₂O₃S 理論値 C, 58.80; H, 5.92; N, 9.14 実験値 C, 58.94; H, 6.04; N, 9.16 比旋光度 [α]_D²⁰ -31.0° (c=0.1, DMSO)</p>
39		<p>淡褐色プリズム状晶[i-PrOH] mp, 145.5~147°C 元素分析値 C₁₆H₂₀N₂O₃S 理論値 C, 59.98; H, 6.29; N, 8.74 実験値 C, 60.10; H, 6.40; N, 8.70 比旋光度 [α]_D²⁰ -35.1° (c=0.1, DMSO)</p>



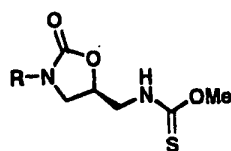
実施例	R	物性[再結晶溶媒]
40		<p>黄色液体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.55-1.65(2H, m), 1.80-1.95(2H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.61(3H, s), 3.60-3.70(2H, m), 3.70-3.85(3H, m), 3.92(3H, s), 4.10(1H, t, J=8.5Hz), 4.40-4.50(1H, m), 4.80-4.90(1H, m), 7.15-7.25(2H, m), 7.40-7.50(1H, m), 9.10(1H, br-s)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1696, 1756</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -20.7° (c=0.1, DMSO)</p>
41		<p>無色無晶形固体</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 1.55-1.65(2H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.56(2H, t, J=6.5Hz), 3.24(3H, s), 3.25-3.35(2H, m), 3.58(2H, t, J=6.5Hz), 3.70-3.85(3H, m), 3.92(3H, s), 4.10(1H, t, J=9Hz), 4.45-4.55(1H, m), 4.80-4.90(1H, m), 7.15-7.25(2H, m), 7.47(1H, d, J=13Hz), 9.11(1H, br-s)</p> <p>IR ν (liq.) cm⁻¹: 1756</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -17.2° (c=0.1, DMSO)</p>
42		<p>淡黄色プリズム状晶 [EtOH]</p> <p>mp, 177~178.5°C</p> <p>元素分析値 C₁₇H₂₀FN₃O₆S</p> <p>理論値 C, 49.39; H, 4.88; N, 10.16</p> <p>実験値 C, 49.23; H, 4.79; N, 10.07</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -24.0° (c=0.1, DMSO)</p>
43		<p>無色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 3.03(4H, t, J=5Hz), 3.75-3.85(3H, m), 3.85-3.90(4H, m), 3.91(3H, s), 4.11(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.06(1H, t, J=9Hz), 7.13(2H, br-s), 7.17(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.43(1H, dd, J=15.5, 2.5Hz), 9.11(1H, br-s)</p> <p>IR ν (KBr) cm⁻¹: 3272</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ -60.1° (c=0.1, DMSO)</p>



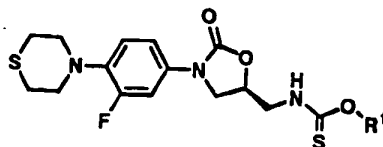
実施例	R	物性[再結晶溶媒]
44		淡褐色針状晶[EtOH] mp, 168~169°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₄ FN ₅ O ₃ S ₂ 理論値 C, 48.96; H, 5.48; N, 15.86 実験値 C, 48.82; H, 5.26; N, 15.76 比旋光度[α] _D ²⁰ -24.0° (c=0.1, DMSO)
45		淡褐色針状晶[CH ₃ CN] mp, 157~158.5°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₆ FN ₅ O ₃ S ₂ 理論値 C, 50.09; H, 5.75; N, 15.37 実験値 C, 50.10; H, 5.69; N, 15.26 比旋光度[α] _D ²⁰ -28.0° (c=0.1, DMSO)
46		無色結晶[MeOH] mp, 162.5~164.5°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₈ FN ₅ O ₃ S ₂ 理論値 C, 51.15; H, 6.01; N, 14.91 実験値 C, 51.07; H, 5.87; N, 14.90 比旋光度[α] _D ²⁰ -21.1° (c=0.1, DMSO)
47		淡褐色結晶 NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 3.09(4H, t, J=5Hz), 3.11(6H, s), 3.51(4H, t, J=5Hz), 3.75-3.85(3H, m), 3.92(3H, s), 4.10(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.07(1H, t, J=9Hz), 7.18(1H, dd, J=9, 2Hz), 7.42(1H, dd, J=14.5, 2Hz), 9.11(1H, br-s) IR ν (KBr) cm ⁻¹ : 1748, 3392 比旋光度[α] _D ²⁰ -21.9° (c=0.1, DMSO)
48		無色針状晶[i-PrOH] mp, 181~182.5°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₃ FN ₄ O ₄ S ₂ 理論値 C, 48.85; H, 5.24; N, 12.66 実験値 C, 49.04; H, 5.13; N, 12.71 比旋光度[α] _D ²⁰ -32.1° (c=0.1, DMSO)



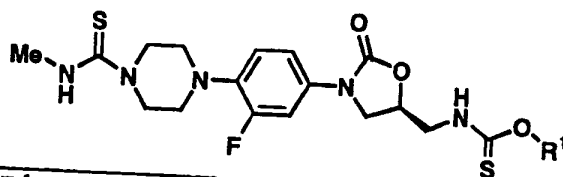
実施例	R	物性[再結晶溶媒]
49		無色結晶[EtOH] mp, 126.5~127°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₅ FN ₄ O ₄ S ₂ 理論値 C, 49.98; H, 5.52; N, 12.27 実験値 C, 49.87; H, 5.69; N, 12.27 比旋光度[α] _D ²⁰ -25.9° (c=0.1, DMSO)
50		無色結晶[MeOH] mp, 148~149°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₇ FN ₄ O ₄ S ₂ 理論値 C, 51.05; H, 5.78; N, 11.91 実験値 C, 51.16; H, 5.81; N, 11.70 比旋光度[α] _D ²⁰ -24.0° (c=0.1, DMSO)
51		無色結晶[i-PrOH] mp, 160~162°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S ₂ 理論値 C, 47.14; H, 5.06; N, 12.22 実験値 C, 47.40; H, 5.04; N, 12.13 比旋光度[α] _D ²⁰ -22.9° (c=0.1, DMSO)
52		黄色針状晶[AcOEt] mp, 148~149°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S ₂ 理論値 C, 56.54; H, 5.16; N, 11.47 実験値 C, 56.39; H, 5.10; N, 11.32 比旋光度[α] _D ²⁰ -25.0° (c=0.1, DMSO)



実施例	R	物性[再結晶溶媒]
53		<p>無色無晶形固体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.69(2H, quin, J=6.5Hz), 2.39(2H, t, J=6.5Hz), 2.54(4H, t, J=5Hz), 2.85(3H, d, J=4.5Hz), 3.03(4H, t, J=5Hz), 3.40-3.50(2H, m), 3.70-3.85(3H, m), 3.92(3H, s), 4.08(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.03(1H, t, J=9Hz), 7.12(1H, br-s), 7.15(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.16(1H, br-s), 7.39(1H, dd, J=15, 2.5Hz), 9.10(1H, br-s)</p> <p>IR ν (KBr) cm^{-1}: 1746, 3252</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -20.9° (c=0.1, DMSO)</p>
54		<p>淡褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.60-1.80(2H, m), 2.39(2H, t, J=6.5Hz), 2.53(4H, t, J=5Hz), 3.02(4H, t, J=5Hz), 3.40-3.50(2H, m), 3.70-3.85(3H, m), 3.87(3H, s), 3.92(3H, s), 4.08(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.02(1H, t, J=9Hz), 7.15(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.39(1H, dd, J=15.5, 2.5Hz), 8.77(1H, br-s), 9.10(1H, br-s)</p> <p>IR ν (liq.) cm^{-1}: 1740, 3268</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -18.1° (c=0.1, DMSO)</p>
55		<p>淡褐色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d_6) δ ppm: 1.60-1.75(2H, m), 1.90-2.05(1H, m), 2.40-2.55(2H, m), 2.70-2.85(2H, m), 3.25-3.35(2H, m), 3.65-3.85(3H, m), 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 4.08(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.05(1H, t, J=9Hz), 7.14(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.39(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz), 8.80(1H, br-s), 9.11(1H, br-s)</p> <p>IR ν (KBr) cm^{-1}: 1740, 3272</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -25.0° (c=0.1, DMSO)</p>



実施例	R ¹	物性[再結晶溶媒]
56	Et	無色結晶[i-PrOH] mp, 103.5~104.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₂₂ FN ₃ O ₃ S ₂ 理論値 C, 51.11; H, 5.55; N, 10.52 実験値 C, 51.20; H, 5.67; N, 10.38 比旋光度[α] _D ²⁰ -23.1° (c=0.1, DMSO)
57	n-Pr	淡黄色結晶[i-PrOH] mp, 124~125°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₃ S ₂ 理論値 C, 52.28; H, 5.85; N, 10.16 実験値 C, 52.22; H, 5.86; N, 10.12 比旋光度[α] _D ²⁰ -30.9° (c=0.1, DMSO)
58	i-Pr	無色結晶[i-PrOH-i-Pr ₂ O] mp, 164~166°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₃ S ₂ 理論値 C, 52.28; H, 5.85; N, 10.16 実験値 C, 52.06; H, 5.56; N, 10.01 比旋光度[α] _D ²⁰ -32.1° (c=0.1, DMSO)
59	cyc-Hex	淡黄色結晶[MeOH] mp, 150~152°C 元素分析値 C ₂₁ H ₂₈ FN ₃ O ₃ S ₂ 理論値 C, 55.61; H, 6.22; N, 9.26 実験値 C, 55.49; H, 5.97; N, 9.07 比旋光度[α] _D ²⁰ -26.9° (c=0.1, DMSO)



実施例	R ¹	物性[再結晶溶媒]
60	Et	淡黄色プリズム状晶[EtOH] mp, 152~153°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₆ FN ₃ O ₃ S ₂ 理論値 C, 50.09; H, 5.75; N, 15.37 実験値 C, 50.14; H, 5.82; N, 15.13 比旋光度[α] _D ²⁰ -30.0° (c=0.1, DMSO)

実施例 6 1

(S)-N-[3-[3-フルオロ-4-[4-(3-メシルアミノプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチルチオカルバミド酸O-メチル

1) (S)-5-アミノメチル-3-[3-フルオロ-4-[4-(3-メシルアミノプロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン 0.40 g 及びトリエチルアミン 0.13 ml の無水テトラヒドロフラン 4 ml 溶液に、氷冷攪拌下二硫化炭素 0.12 ml を加え、同温で 5 時間攪拌した。この混合液に氷冷攪拌下、クロロ炭酸エチル 0.09 ml を加え、同温でさらに 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し、淡褐色無晶形固体 0.39 g を得た。

2) 無水メタノール 3.5 ml 中に室温攪拌下、60%水素化ナトリウム 0.06 g を加えて室温で 30 分間攪拌した後、1) で得られた無晶形固体 0.35 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水及び 10%塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（アルミナ，酢酸エチル）で精製し、淡褐色結晶 0.14 g を得た。イソプロパノールから再結晶し、融点 120~121.5°C の無色針状晶を得た。

元素分析値 $C_{20}H_{30}FN_5O_5S_2$

理論値 C, 47.70; H, 6.00; N, 13.91

実験値 C, 47.76; H, 5.88; N, 13.70

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -19.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)

実施例 6 2

(S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチルチオカルバミド酸O-メチル
10%塩化水素酢酸エチル溶液 4 ml に氷冷攪拌下、(S)-N-[3-[4-

(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチルチオカルバミド酸O-メチル0.20gを加え、室温で6時間攪拌した。反応後溶媒を減圧留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、1,2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し無色無晶形固体0.10gを得た。

NMRスペクトル(DMSO-d₆) δ ppm: 3.00(8H, s), 3.21(1H, br-s), 3.75-3.85(3H, m), 3.89(3H, s), 4.11(1H, t, J=9Hz), 4.85-4.90(1H, m), 7.07(1H, t, J=9.5Hz), 7.15-7.19(1H, m), 7.45(1H, dd, J=15, 3Hz), 9.39(1H, br-s)

IRスペクトル ν (KBr)cm⁻¹: 1750, 3228

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -30.1° (c=0.1, DMSO)

実施例63

(S)-N-[3-[3-フルオロ-4-[4-(3-オキソブチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチルチオカルバミド酸O-メチル

(S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチルチオカルバミド酸O-メチルのメタノール1ml溶液に、室温攪拌下、メチルビニルケトン0.01mlを加え、同温で30分間攪拌した。反応後溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(アルミナ, 酢酸エチル)で精製し、無色結晶0.06gを得た。

NMRスペクトル(CDCl₃) δ ppm: 2.19(3H, s), 2.63(4H, t, J=5Hz), 2.66(2H, t, J=6.5Hz), 2.74(2H, t, J=6.5Hz), 3.07(4H, t, J=5Hz), 3.82(1H, dd, J=9, 6.5Hz), 4.00(3H, s), 3.90-4.15(3H, m), 4.85-4.95(1H, m), 6.69(1H, t, J=6Hz), 6.92(1H, t, J=9Hz), 7.07(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.41(1H, dd, J=14, 2.5Hz)

IRスペクトル ν (KBr)cm⁻¹: 1714, 1746, 3284

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -20.8° (c=0.1, DMSO)

実施例 6 4

(S)-N-[3-[4-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチルチオカルバミド酸O-メチル

(S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチルチオカルバミド酸O-メチル 0.50 g の酢酸 5.0 ml 溶液に、室温攪拌下シアン酸ナトリウム 0.21 g の水 5.0 ml 溶液を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を 40% 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで洗浄し無色結晶 0.15 g を得た。

NMR スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm : 2.90-3.00(4H, m), 3.40-3.50(5H, m), 3.70-3.85(2H, m), 3.92(3H, s), 4.09(1H, t, J=9Hz), 4.70-4.90(1H, m), 5.64(2H, br-s), 7.05(1H, t, J=9Hz), 7.10-7.20(1H, m), 7.41(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz), 9.10(1H, br-s)

IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1} : 1740

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -32.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)

実施例 6 5

(S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(4-チオアセチルピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチルチオカルバミド酸O-メチル

(S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチルチオカルバミド酸O-メチル 0.50 g のテトラヒドロフラン 5.0 ml 溶液に、室温攪拌下ジチオ酢酸エチル 0.17 ml を加え、同温で 18 時間攪拌した。反応後溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで洗浄し無色結晶 0.27 g を得た。アセトニトリルから再結晶し、融点

176～178℃の無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{18}H_{23}FN_4O_3S_2$

理論値 C, 50.69; H, 5.44; N, 13.14

実験値 C, 50.71; H, 5.34; N, 13.26

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -33.0^\circ$ ($c=0.1$, DMSO)

以下、本発明のチオカルバミド酸誘導体の優れた効果を確認するために、標準菌、臨床分離株及び非定型抗酸菌に対する抗菌試験を行った。

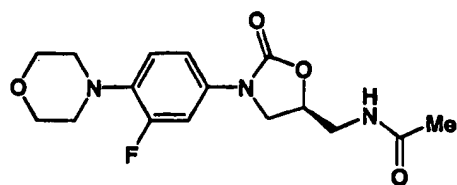
[標準菌、臨床分離株及び非定型抗酸菌に対する抗菌スペクトル]

抗菌力（最小発育阻止濃度：MIC）の測定は、日本化学療法学会標準法 [日本化学療法学会誌, 29巻, 76頁 (1981年)] に準じて、標準菌及び感染症患者から分離された菌株（臨床分離株、非定型抗酸菌を含む）を用い、生菌数を 10^6 個/ml として行った。対照化合物としては、Linezolid [Journal of Medicinal Chemistry, 39巻, 673頁 (1996年)] に記載の化合物。以下、対照化合物とする。] を用いた。

本発明化合物は、対照化合物に比べて標準菌、臨床分離株及び非定型抗酸菌に対して優れた抗菌活性を示した。

尚、表中の菌名は以下の通りである。

標準菌	Staphylococcus aureus (S.aureus)
	Bacillus subtilis (B.subtilis)
臨床分離株	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)
	Staphylococcus epidermidis (S.epidermidis)
	Enterococcus faecalis (E.faecalis)
	Enterococcus faecium (E.faecium)
非定型抗酸菌	Mycobacterium avium (M.avium)
	Mycobacterium intracellulare (M.intracellulare)



对照化合物 (Linezolid)

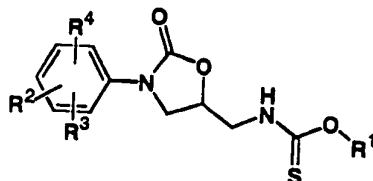
標準菌に対する抗菌スペクトル (最小発育阻止濃度 $\mu\text{g/ml}$)					
試験菌 \ 化合物	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	对照化合物
<i>S.aureus</i> Smith HPC023	1.56	0.78	0.78	0.39	3.13
<i>S.aureus</i> MS353 HPC017	0.78	0.78	0.78	0.39	3.13
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633 HPR022	0.39	0.39	0.39	0.39	0.78
臨床分離株に対する抗菌スペクトル (最小発育阻止濃度 $\mu\text{g/ml}$)					
試験菌 \ 化合物	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	对照化合物
MRSA HPC 432	0.78	0.78	0.78	0.39	3.13
MRSA HPC 1336	0.78	0.78	0.78	0.39	3.13
<i>S.epidermidis</i> HPC 1728	0.78	0.78	0.39	0.39	3.13
<i>E.faecalis</i> HPC 1321	0.78	0.39	0.39	0.39	1.56
<i>E.faecium</i> HPC 1322	0.78	0.39	0.39	0.39	1.56
非定型抗酸菌に対する抗菌スペクトル (最小発育阻止濃度 $\mu\text{g/ml}$)					
試験菌 \ 化合物	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	对照化合物
<i>M.avium</i> 20092	0.39	3.13	3.13	1.56	25
<i>M.avium</i> 20096	0.39	3.13	3.13	1.56	50
<i>M.intracellulare</i> 20067	0.39	6.25	3.13	1.56	12.5
<i>M.intracellulare</i> 20073	0.39	6.25	3.13	0.78	6.25

産業上の利用可能性

本発明に係る新規なチオカルバミド酸誘導体又はその塩は、標準菌のみならず多剤耐性菌を含めた臨床分離株及び非定型抗酸菌に対して優れた抗菌作用を有し、抗菌剤として極めて有用である。

請求の範囲

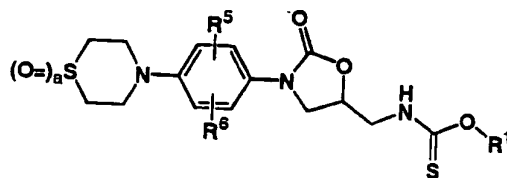
1. 次の一般式



(式中、 R^1 は置換基を有してもよいアルキル基又は置換基を有してもよいシクロアルキル基を表し、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアルカノイル基、環構成原子としてヘテロ原子を含み置換基を有してもよいシクロアルキルオキシ基又は置換基を有してもよい飽和複素環基を表すか、あるいは R^2 、 R^3 及び R^4 の任意の二つが一緒になって、ベンゼン環と共に置換基を有してもよい炭化水素縮合環を形成してもよい。)

で示されるチオカルバミド酸誘導体又はその塩。

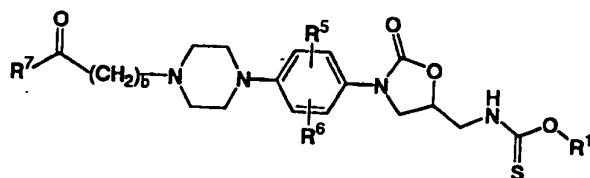
2. 次の一般式



(式中、 R^1 は置換基を有してもよいアルキル基又は置換基を有してもよいシクロアルキル基を表し、 R^5 及び R^6 は、各々独立して水素原子又はハロゲン原子を表し、 a は0～2の整数を表す。)

で示されるチオカルバミド酸誘導体又はその塩。

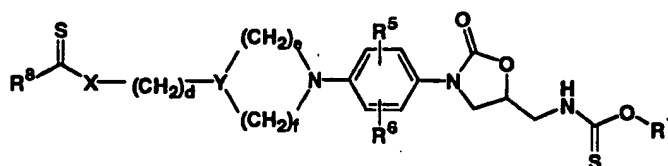
3. 次の一般式



(式中、 R^1 は置換基を有してもよいアルキル基又は置換基を有してもよいシクロアルキル基を表し、 R^5 及び R^6 は、各々独立して水素原子又はハロゲン原子を表し、 R^7 は置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアミノ基又は置換基を有してもよいアルコキシ基を表し、 b は1～4の整数を表す。)

で示されるチオカルバミド酸誘導体又はその塩。

4. 次の一般式



(式中、 R^1 は置換基を有してもよいアルキル基又は置換基を有してもよいシクロアルキル基を表し、 R^5 及び R^6 は、各々独立して水素原子又はハロゲン原子を表し、 R^8 は置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアルキルチオ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい飽和複素環基、置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を表し、 Y はCH又は窒素原子を表し、 X はNH又は単結合を表し、 d は0～3の整数を表し、 e 及び f は、各々独立して1～3の整数を表す。)

で示されるチオカルバミド酸誘導体又はその塩。

5. 請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する医薬。

6. 抗菌剤である請求の範囲第5項に記載の医薬。

7. 請求の範囲第5項又は第6項に記載の医薬の製造のための請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩の使用。

8. 感染症の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06260

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D263/22, C07D413/12, C07D417/10, A61K31/421, A61K31/435, A61K31/445, A61K31/496, A61K31/541, A61K31/55, A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D263/22, C07D413/12, C07D417/10, A61K31/421, A61K31/435, A61K31/445, A61K31/496, A61K31/541, A61K31/55, A61K31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 98/54161, A1 (Pharmacia & Upjohn Company), 03 December, 1998 (03.12.98) & AU, 9874883, A1	1-7
A	EP, 789025, A1 (Bayer A.-G.), 13 August, 1997 (13.08.97) & DE, 19604223, A1 & US, 5792765, A & JP, 9-316073, A	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"O" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
04 February, 2000 (04.02.00)

Date of mailing of the international search report
22 February, 2000 (22.02.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06260

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claim 8 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy, which does not require an international search report by this International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2) (a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/06260

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07D263/22, C07D413/12, C07D417/10, A61K31/421, A61K31/435, A61K31/445, A61K31/496, A61K31/541, A61K31/55, A61K31/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07D263/22, C07D413/12, C07D417/10, A61K31/421, A61K31/435, A61K31/445, A61K31/496, A61K31/541, A61K31/55, A61K31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 98/54161, A1 (Pharmacia & Upjohn Company) 3. 12月. 1998 (03. 12. 98) & AU, 9874883, A1	1-7
A	EP, 789025, A1 (Bayer A. -G.) 13. 8月. 1997 (13. 08. 97) & DE, 19604223, A1 & US, 5792765, A & JP, 9-316073, A	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 02. 00

国際調査報告の発送日

22.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

印

4P 9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲8は、治療による人体又は動物の体の処置方法であり、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions and activities. It emphasizes the need for transparency and accountability in financial reporting.

2. The second part of the document outlines the various methods and techniques used to collect and analyze data. It includes a detailed description of the experimental procedures and the statistical analysis performed.

3. The third part of the document presents the results of the study, showing the trends and patterns observed in the data. It includes several tables and figures to illustrate the findings.

4. The fourth part of the document discusses the implications of the results and the potential applications of the findings. It highlights the need for further research and the importance of continuous monitoring and evaluation.

5. The fifth part of the document provides a conclusion and a summary of the key points. It reiterates the importance of accurate record-keeping and the need for transparency in financial reporting.